L' USO DELLE SOLUZIONI DI *albumina* UMANA IN ITALIA

FARMINDUSTRIA

INDICE

Introduzione

5 Capitolo 1
Struttura, metabolismo e funzioni dell'albumina

11 Capitolo 2
Fluidoterapia: uso di cristalloidi e colloidi

17 Capitolo 3
Utilizzo terapeutico dell'albumina nella cirrosi epatica

29 Capitolo 4
Utilizzo terapeutico dell'albumina nel paziente critico e in altre condizioni patologiche

INTRODUZIONE

La ricerca farmaceutica va avanti velocemente: sono ben 7000 i prodotti innovativi in fase avanzata di sviluppo clinico. Uno "tsunami" positivo che metterà a disposizione dei pazienti nuove terapie spesso rivoluzionarie.

Un'evoluzione che si affianca ai benefici in termini di salute e vita migliore ottenuti grazie a prodotti che fanno parte delle opzioni terapeutiche già disponibili, come i farmaci derivati dal sangue umano.

Tra questi l'albumina, che sin dagli anni quaranta è uno strumento fondamentale nella fluidoterapia, ancora oggi unico per proprietà e tollerabilità.

In termini di efficacia terapeutica e di efficienza, considerata come costo/beneficio, è essenziale non solo per il trattamento nelle diverse fasi della cirrosi, ma anche per altre patologie.
Le molte evidenze cliniche hanno spinto le autorità sanitarie e le società scientifiche a stabilire regole precise per un uso sempre più appropriato.

Il volume, che raccoglie le più recenti informazioni su funzioni, struttura, proprietà e indicazioni terapeutiche delle soluzioni di albumina, vuole essere uno strumento per favorirne l'appropriatezza prescrittiva e per contribuire a ottimizzarne l'uso a vantaggio dei pazienti, anche laddove non risulti già standardizzato.

Massimo Scaccabarozzi, Presidente Farmindustria

Capitolo 1
STRUTTURA, METABOLISMO E FUNZIONI DELL'ALBUMINA

Struttura, metabolismo e funzioni dell'albumina

Struttura

L'albumina è la più abbondante proteina circolante del corpo umano (3,5-5 g/dl), costituendo circa il 50% del contenuto proteico totale del plasma.
È una piccola proteina globulare (peso molecolare: 66,5 kDa) composta da una singola catena di 585 aminoacidi organizzati in tre domini omologhi ripetuti (I, II e III), ciascuno dei quali diviso in due sotto-domini specifici (A e B). Dei 35 residui di cisteina contenuti nella molecola di albumina, 34 sono coinvolti in legami disulfurici interni che stabilizzano la conformazione spaziale della molecola, mentre la cisteina in posizione 34 (Cys-34) rimane libera, costituendo il principale sito attivo della molecola. [1-3]

Metabolismo

In condizioni fisiologiche, il fegato sintetizza circa 10-15 grammi di albumina al giorno, che vengono rilasciati nel torrente circolatorio con scarso o assente immagazzinamento intracellulare. Fattori ormonali, come insulina, cortisolo e ormone della crescita (GH), stimolano la produzione di albumina, mentre mediatori pro-infiammatori, tra cui citochine quali l'interleuchina 6 (IL-6) e il fattore di necrosi tumorale α (TNF-α), esercitano un effetto inibitore.
Dell'albumina prodotta, circa il 30-40% rimane all'interno del compartimento vascolare, mentre la quota rimanente si distribuisce nell'interstizio e nei tessuti. La proteina esce dal comparto vascolare per migrazione trans-capillare e vi rientra per via linfatica, con un'emivita circolatoria pari a circa 16-18 ore, molto più breve della sua emivita totale, che varia tra i 12 e i 19 giorni in un giovane adulto sano.
Il suo catabolismo è un processo diffuso che coinvolge molti tessuti, ma le sedi principali sono muscoli, fegato e reni, mentre una piccola quantità si perde nel tratto gastrointestinale. [1-3]

Funzioni

Le evidenze scientifiche degli ultimi anni hanno chiaramente dimostrato che l'albumina è provvista di una lunga serie di funzioni clinicamente rilevanti: accanto al noto potere oncotico, l'albumina svolge molte altre attività che vengono raggruppate sotto la definizione di proprietà non oncotiche *(Figura 1)*.

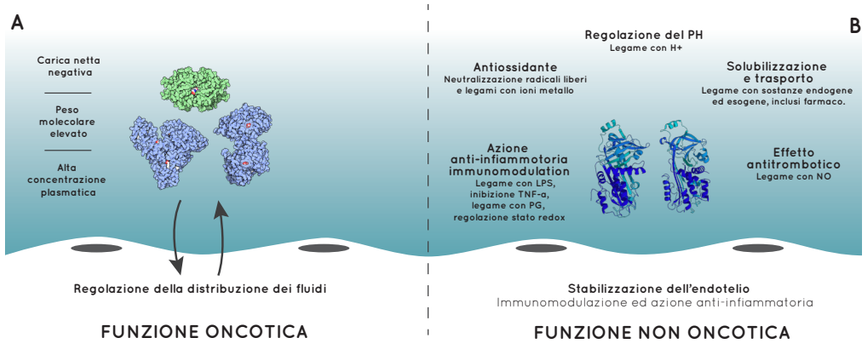


Figura 1
Proprietà oncotiche (A) e non-oncotiche (B) della molecola di albumina.

POTERE ONCOTICO

L'albumina è il principale modulatore della distribuzione di fluidi nei diversi compartimenti dell'organismo umano, essendo responsabile di circa il 70-80% della pressione oncotica del plasma. Il suo potere oncotico deriva per due terzi dall'effetto osmotico diretto legato alla sua massa molecolare e per un terzo dall'effetto di Gibbs-Donnan che, a causa della carica negativa netta della molecola a pH fisiologico, permette alla proteina di attrarre e trattenere le molecole cariche positivamente (in particolare sodio) e quindi acqua nel comparto intravascolare.

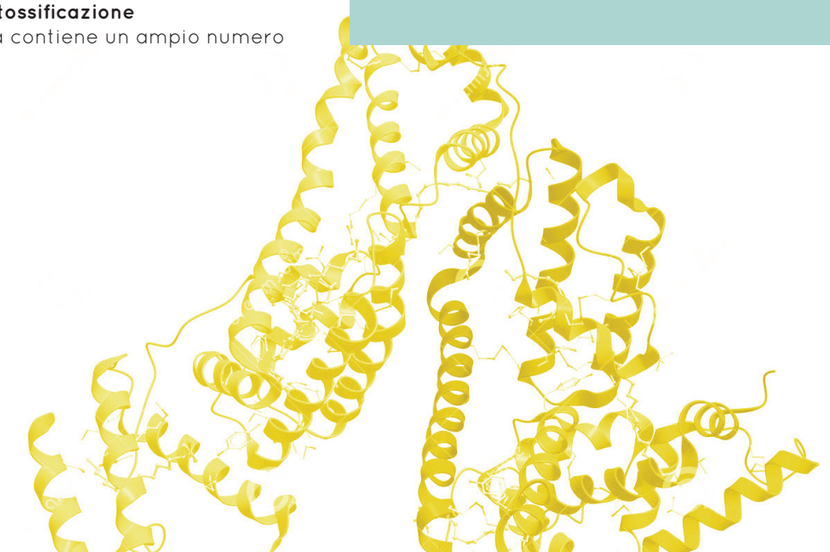
Tali caratteristiche, unitamente alla lunga emivita circolatoria ed emivita totale (vedi sopra), rendono l'albumina un ottimo espansore plasmatico, che rappresenta attualmente la principale ragione per il suo utilizzo nella pratica clinica. [3]

PROPRIETÀ NON-ONCOTICHE

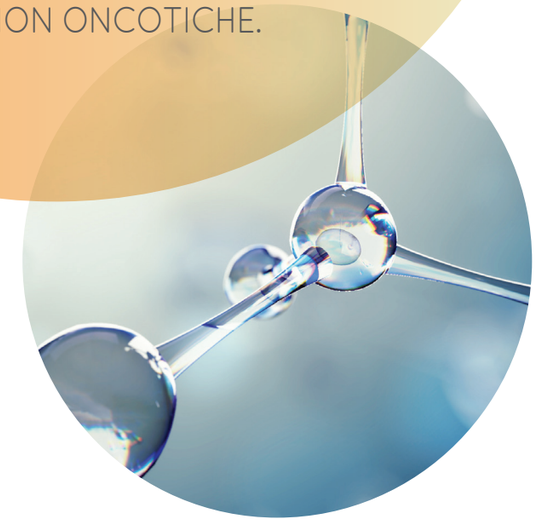
L'albumina è provvista di una serie di proprietà biologiche indipendenti dal suo potere oncotico e strettamente correlate alla struttura dinamica e flessibile della molecola. [1-3] Le principali proprietà non oncotiche sono qui di seguito rapidamente descritte.

Legame, trasporto e detossificazione
La molecola di albumina contiene un ampio numero di siti di legame e trasporto. I principali domini sono in grado di ripiegarsi in sacche idrofobe, che possono aprirsi e chiudersi, e ospitare grandi anioni insolubili, mentre i gruppi cationici collocati sulla superficie della molecola consentono la formazione di legami ionici con molte sostanze.
Di conseguenza, l'albumina si lega e trasporta una gran varietà di molecole idrofobe, tra cui sostanze endogene (come colesterolo, acidi grassi, bilirubina, tiroxina) o sostanze esogene (come farmaci e molecole tossiche, quali l'α-tossina G), ioni metallici di transizione e gas (come l'ossido nitrico), con evidenti implicazioni sulla loro solubilizzazione, trasporto e metabolismo.

Data la stretta correlazione tra struttura e funzione, la ridotta concentrazione totale dell'albumina circolante e le alterazioni molecolari che si sviluppano nel corso di molte patologie acute e croniche hanno un importante impatto negativo su queste funzioni, ad esempio alterando la farmacocinetica e farmacodinamica di numerosi farmaci, tra cui alcuni antibiotici, con evidenti conseguenze sulla loro efficacia e sicurezza. [3]



LE EVIDENZE SCIENTIFICHE DEGLI ULTIMI ANNI HANNO CHIARAMENTE DIMOSTRATO CHE ***l'albumina*** È PROVVISTA DI UNA LUNGA SERIE DI FUNZIONI CLINICAMENTE RILEVANTI: ACCANTO AL NOTO POTERE ONCOTICO, SVOLGE MOLTE ALTRE ATTIVITÀ CHE VENGONO RAGGRUPPATE SOTTO LA DEFINIZIONE DI PROPRIETÀ NON ONCOTICHE.



Azione antiossidante
La molecola di albumina è la principale fonte extracellulare di gruppi sulfidrilici ridotti (-SH), i quali hanno il ruolo di potenti *"scavenger"* di specie reattive dell'ossigeno e dell'ossido nitrico, rispettivamente ROS e RNS (radicali liberi), rendendo la proteina il principale sistema antiossidante circolante dell'organismo.

Il residuo di cisteina nella posizione 34 (Cys-34) è il maggiore serbatoio extracellulare di gruppi sulfidrilici ridotti, costituendo così il principale sistema antiossidante circolante. In condizioni fisiologiche, in base allo stato di riduzione del gruppo sulfidrilico in posizione Cys-34 è possibile identificare tre isoforme dell'albumina:

- il 70-80% circola come *mercaptalbumina (HMA)*, caratterizzata da una Cys-34 ridotta con attività funzionale conservata;
- il 20-30% circola come *non-mercaptalbumina-1 (HNA1)*, con il residuo Cys-34 ossidato reversibilmente e legato a piccole molecole di tioli, con funzionalità alterata;
- il 5% circola come *non-mercaptalbumina-2 (HNA2)*, con il residuo Cys-34 irreversibilmente ossidato, con conseguente perdita definitiva di funzionalità.

Negli stati patologici cronici e acuti caratterizzati da microambiente circolatorio pro-ossidante e pro-infiammatorio, la quota di albumina ossidata aumenta significativamente e rappresenta un fattore predittivo indipendente di mortalità. [4]
La funzione antiossidante dell'albumina si fonda anche sulla capacità della parte N-terminale della molecola di legare diversi ioni metallici, tra cui rame, cobalto, nichel, zinco e ferro, a cui viene pertanto impedito di catalizzare reazioni chimiche che generano radicali liberi. In questo modo l'albumina non solo li neutralizza, ma ne riduce anche la formazione.

Modulazione della risposta infiammatoria e immunologica
L'albumina è in grado di modulare la secrezione e l'attivazione di diversi mediatori della risposta infiammatoria e immunologica, incluse citochine pro-infiammatorie (TNF-alfa) e fattori del complemento (C5a). Accanto a meccanismi diretti, tale azione dell'albumina appare mediata anche dalla capacità di antagonizzare gli effetti dello stress ossidativo.

L'albumina è, inoltre, capace di legare la prostaglandina E_2 (PGE_2), che ha un effetto immunosoppressivo, riducendone in tal modo la biodisponibilità. Recentemente è stato dimostrato in pazienti con insufficienza epatica che la somministrazione di albumina esogena può contribuire a ripristinare una condizione di immunocompetenza in questi pazienti ad alto rischio di sviluppare infezione batterica e sepsi, attraverso la riduzione dei livelli plasmatici di PGE_2. [5]

Azione antitrombotica
L'albumina è in grado di legare l'ossido nitrico, principalmente a livello del sito Cys-34, con conseguente formazione della nitroso-albumina. Questo composto sembra prevenire la rapida inattivazione dell'ossido nitrico, prolungando il suo effetto anti-aggregante sulle piastrine. Oltre alla suddetta attività, l'albumina sembra esercitare anche un'azione anticoagulante simil-eparinica.

Permeabilità capillare e stabilizzazione endoteliale
L'albumina contribuisce all'integrità vascolare, legandosi alla matrice interstiziale (glicocalici) nello spazio sub-endoteliale, contribuendo a mantenere la normale permeabilità capillare.
Tale funzione può derivare sia dall'elevata carica negativa con conseguente repulsione elettrostatica di molecole cariche negativamente, sia da un'azione meccanica conseguente a un fenomeno di occupazione di spazio.

L'albumina svolge, inoltre, un ruolo attivo nella stabilizzazione della funzionalità endoteliale in corso di infezione batterica, riducendo l'attivazione delle cellule endoteliali, preservando la permeabilità capillare e inibendo l'adesione dei neutrofili all'endotelio.

Regolazione dell'equilibrio acido-base
Nella struttura molecolare dell'albumina sono compresi 16 residui imidazolici di istidina, che forniscono alla molecola la funzionalità di tampone intra- ed extra-cellulare, in grado di donare cariche positive in caso di alcalosi e cariche negative in caso di acidosi.

Concetto di concentrazione efficace di albumina
Negli ultimi anni è emerso il concetto di *concentrazione efficace di albumina*, che deriva dalla somma di un fattore quantitativo, corrispondente alla concentrazione circolante di albumina, e di un fattore qualitativo, corrispondente alla quota di albumina con normale struttura molecolare. In sintesi, le funzioni globali della molecola, risultanti dalle proprietà sia oncotiche che non oncotiche, dipendono non solo dalla quantità circolante di albumina, ma anche dalla sua integrità strutturale.

Pazienti con malattie acute e croniche presentano spesso ipoalbuminemia, che rappresenta uno dei principali fattori prognostici predittivi di morbidità e mortalità. Accanto a una riduzione della quantità di albumina circolante, queste stesse condizioni patologiche inducono anche alterazioni strutturali in grado di influenzare negativamente numerose funzioni della molecola.

Ciò significa che, in questi pazienti, la *concentrazione efficace di albumina* è sicuramente inferiore della concentrazione di albumina sierica circolante misurata routinariamente con le metodiche standard di laboratorio. Di conseguenza, la somministrazione esogena di albumina dovrebbe avere il duplice scopo di aumentare non solo la quantità totale di albumina circolante, ma anche la proporzione di albumina funzionalmente integra. [3,6]

Bibliografia

[1] Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. Hepatology 2005; 41:1211–1219
[2] Fanali G, Di Masi A, Trezza V, et al. Human serum albumin: from bench to bedside. Mol Aspects Med 2012; 33: 209-90
[3] Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. Hepatology 2013; 58:1836-46
[4] Oettl K, Stauber RE. Physiological and pathological changes in the redox state of human serum albumin critically influence its binding properties. Br J Pharmacol 2007, 151: 580–590
[5] O'Brien AJ, Fullerton JN, Massey KA, et al. Immunosuppression in acutely decompensated cirrhosis is mediated by prostaglandin E2 Nat Med 2014, 20:518-23
[6] Domenicali M, Baldassarre M, Giannone FA, et al. Post-transcriptional changes of serum albumin: clinical and prognostic significance in hospitalized patients with cirrhosis. Hepatology 2014; 60: 1851-60

Capitolo 2
FLUIDOTERAPIA: USO DI CRISTALLOIDI E COLLOIDI

Fluidoterapia: uso di cristalloidi e colloidi

La fluidoterapia è solitamente utilizzata per reintegrare le perdite volemiche e ripristinare un circolo efficace, oltre che per correggere i disturbi elettrolitici e ripristinare l'equilibrio acido-base.
Il rimpiazzo volemico si effettua attraverso l'impiego di differenti soluzioni distinte in due grandi categorie di sostanze: cristalloidi e colloidi. Tale classificazione, che risale alla seconda metà del XIX secolo, ma è tuttora in vigore, è stata introdotta dal chimico scozzese Thomas Graham, che suddivise le sostanze in base alla capacità di diffondere attraverso una membrana di pergamena: i cristalloidi sono quelle in grado di attraversarla e i colloidi quelle che non riescono a farlo.

Cristalloidi

I cristalloidi sono soluzioni elettrolitiche costituite da piccole molecole in grado di attraversare la maggior parte delle membrane semi-permeabili biologiche, e possono distribuirsi con estrema facilità nello spazio extracellulare. Tra i cristalloidi più utilizzati, ricordiamo le soluzioni di glucosio 5%, le soluzioni saline 0.9%, il Ringer lattato o acetato, le soluzioni elettrolitiche e, in genere, tutte le altre soluzioni ottenute miscelando diverse molecole a basso peso molecolare con acqua.
I cristalloidi sono spesso utilizzati come soluzioni per il ripristino o il mantenimento della volemia e come veicolo per la somministrazione di farmaci. La scelta del singolo cristalloide va fatta in base alla situazione patologica di fronte alla quale ci si trova ad agire: la soluzione "ideale", infatti, è quella che rispecchia, per composizione e concentrazione, quella del liquido perso dall'organismo. [1,2]

Colloidi

I colloidi sono miscele intermedie tra la soluzione e la dispersione, in cui molecole più grandi e pesanti, non in grado di attraversare la maggior parte delle membrane semi-permeabili biologiche, sono in uno stato finemente disperso o "microeterogeneo". Tali preparati sono in grado di procurare un aumento della pressione oncotica e incrementare il volume plasmatico richiamando acqua dallo spazio extracellulare. [1,2]

I colloidi disponibili per l'utilizzo clinico sono classificati in due tipi:
- colloidi artificiali o sintetici (colloidi non proteici)
- colloidi naturali (plasma e albumina umana).

COLLOIDI ARTIFICIALI O SINTETICI NON PROTEICI

Le soluzioni di colloidi non proteici di natura sintetica sono tutte le miscele contenenti destrano, gelatine e amidi. I singoli colloidi differiscono tra loro in base alla capacità di espandere il volume del plasma, secondo la pressione colloido-osmotica (COP) di ciascun fluido. L'uso dei colloidi sintetici varia ampiamente a causa dell'eterogeneità di valutazione su indicazioni cliniche e controindicazioni legate agli effetti collaterali e delle indicazioni regolatorie e prescrittive nei diversi Stati. [3]

Destrani
I destrani sono polisaccaridi ad alto peso molecolare composti da residui del glucosio in grado di esercitare una COP pari a 40 mmHg. I destrani presentano non frequenti, ma potenzialmente molto gravi, effetti collaterali: shock anafilattico/anafilattoide, sovraccarico di volume con edema polmonare, disfunzione piastrinica responsabile di sanguinamento spontaneo e insufficienza renale acuta, per cui sono controindicati in pazienti diabetici o nefropatici. I destrani non vengono praticamente utilizzati in Italia.

Gelatine
Le gelatine, soluzioni di polipeptidi purificati ottenuti per idrolisi del collagene animale (prevalentemente bovino), inducono un'espansione plasmatica limitata ed hanno breve durata di azione, a causa della rapida eliminazione renale e dalla degradazione da parte delle proteasi del sistema reticolo-endoteliale. Comportano il rischio di scatenare reazione allergiche e indurre sanguinamento e insufficienza renale.

IL RIMPIAZZO VOLEMICO SI EFFETTUA ATTRAVERSO L'IMPIEGO DI DIFFERENTI SOLUZIONI DISTINTE IN DUE GRANDI CATEGORIE DI SOSTANZE: *cristalloidi e colloidi.*

Amidi
Gli amidi sono polisaccaridi complessi di cui esistono diversi tipi, che possono essere distinti sulla base della provenienza (dal mais o dalla patata) e sulla base della struttura (peso molecolare, numero di sostituzioni o rapporto C2/C6). Gli amidi, pur rappresentando una teorica alternativa ai cristalloidi per l'espansione o il mantenimento del volume ematico, sono sostanze estranee all'organismo, che, somministrate per via endovenosa, non vengono metabolizzate e si accumulano nelle cellule. Tale caratteristica costituisce ragionevolmente la base teorica dei severi effetti collaterali associati all'utilizzo di questi composti, noti da molto tempo (insufficienza renale, sanguinamento, danno epatico, reazioni allergiche, prurito).

Al fine di ridurre il rischio di effetti collaterali, sono stati sviluppati, in anni più recenti, prodotti con formulazioni modificate (grandezza della molecola, numero di sostituzioni o rapporto C2/C6). Tra questi, l'amido idrossietilico (HES) è il colloide sintetico più studiato e utilizzato: esso è un polisaccaride a catena ramificata simile al glicogeno, composto principalmente da amidopectine (98%), ed esercita una pressione oncotica (COP) di circa 30 mmHg (soluzione al 6%).
Tali prodotti, presentati come "innovativi e dotati di un elevato profilo di sicurezza", possono però anch'essi, come i loro predecessori, determinare reazioni avverse gravi, mantenendo così controindicazioni importanti in alcune condizioni cliniche. In tale contesto, si inserisce la tristemente nota "vicenda Boldt".

La "vicenda Boldt" e le recenti raccomandazioni delle Agenzie regolatorie sull'uso clinico degli amidi

I nuovi amidi sintetici hanno vissuto una prima fase di diffusione anche sotto l'impulso dei numerosi studi pubblicati da Joachim Boldt, al tempo professore e Direttore del Dipartimento di Anestesiologia e Terapia intensiva presso l'Università di Giessen, Germania, ed autore di un elevatissimo numero di pubblicazioni riguardanti gli amidi e i loro vantaggi terapeutici.
I risultati di tali pubblicazioni sono stati, tuttavia, rimessi completamente in discussione dopo la scoperta di ampie e ripetute violazioni dei principi della *Good Clinical Practice* (GCP) e della mancanza dell'approvazione del Comitato Etico in gran parte delle sperimentazioni condotte da Boldt. Gli Editors di 18 riviste scientifiche, in ambito anestesiologico ma non solo, hanno congiuntamente e pubblicamente confutato l'attendibilità dei risultati di molti di questi studi. E, infatti, accanto alle violazioni dei principi della GCP, si è poi scoperto che molti dati erano stati apertamente modificati e falsati. Joachim Boldt è stato quindi sospeso dagli incarichi clinici e dall'insegnamento. [4]
La vicenda, che ha avuto ampia risonanza in ambiente scientifico ma anche tra i media, ha indotto le Agenzie regolatorie, in particolare l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e la *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense, a rivedere le indicazioni e modificare le specifiche autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) degli amidi sintetici contenenti HES, anche sulla base di più recenti studi clinici randomizzati.
Tre importanti studi clinici randomizzati (VISEP, 6S e CHEST) [5,6,7] sul trattamento dell'ipovolemia e dello shock ipovolemico in pazienti critici in ambiente intensivologico, con sepsi grave o ustioni, hanno mostrato non solo la non superiorità terapeutica del HES rispetto ai cristalloidi (soluzione fisiologica), ma anche il maggior rischio di tossicità epatica e renale (fino alla necessità di trattamento dialitico) e di mortalità complessiva in queste categorie di pazienti.
In seguito alla revisione sistematica degli studi disponibili, esitati a livello europeo nelle raccomandazioni del *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC), l'EMA ha quindi provveduto nel 2013 ad emanare indicazioni fortemente restrittive per l'utilizzo degli amidi sintetici in specifiche popolazioni e a imporre modificazioni della scheda tecnica dei prodotti coinvolti. [8,9] Per quanto riguarda il nostro Paese, AIFA ha provveduto a fare proprie le indicazioni emanate dall'EMA. Il Gruppo di Coordinamento per il Mutuo Riconoscimento e le Procedure Decentrate per uso umano (CMDh), infatti, ha approvato le raccomandazioni del PRAC. [10]

Il riassunto delle raccomandazioni AIFA è qui di seguito riportato:

- *I prodotti contenenti HES devono essere utilizzati solo per il trattamento dell'ipovolemia causata da emorragia acuta quando i cristalloidi da soli non sono considerati sufficienti.*
- *I prodotti contenenti HES devono essere utilizzati alla più bassa dose efficace per il più breve periodo di tempo. Il trattamento deve essere guidato da un monitoraggio emodinamico continuo, in modo da poter interrompere l'infusione non appena siano stati raggiunti adeguati valori emodinamici.*
- *I prodotti contenenti HES sono ora controindicati nelle seguenti condizioni:*
  - *sepsi*
  - *ustioni*
  - *insufficienza renale o terapia renale sostitutiva*
  - *emorragia intracranica o cerebrale*
  - *pazienti critici (tipicamente ricoverati in terapia intensiva)*
  - *pazienti iperidratati, inclusi i pazienti con edema polmonare*
  - *pazienti disidratati*
  - *iperkaliemia (applicabile solo ai prodotti contenenti potassio)*
  - *grave iponatriemia o grave ipercloremia*
  - *coagulopatia grave*
  - *funzionalità epatica gravemente compromessa*
  - *insufficienza cardiaca congestizia*
  - *pazienti sottoposti a trapianto d'organo*

COLLOIDI NATURALI

L'albumina umana è il principale colloide naturale.
Le soluzioni di albumina umana sono disponibili sia a bassa concentrazione (5%), in grado di esercitare una COP pari a 20 mmHg, sia ad alta concentrazione (20-25%), con una COP pari a 70 mmHg. Da segnalare che quest'ultima è la più alta COP ottenibile da soluzioni colloidali.
Riguardo il suo impiego clinico, possiamo anticipare che le indicazioni terapeutiche dell'albumina sono argomento che presenta da una parte aree di largo consenso e dall'altra aree di ampio dibattito, sia in campo nazionale che internazionale. La trattazione delle indicazioni cliniche all'utilizzo di albumina, sia quelle condivise sia quelle controverse, sarà l'oggetto dei prossimi capitoli.

Bibliografia

[1] Varrier M, Ostermann M. Fluid composition and clinical effects. Crit Care Clin 2015; 31:823-37
[2] Rewa O, Bagshaw SM. Principles of fluid management. Crit Care Clin 2015; 31:785-801
[3] Lira A, Pinsky MR. Choices in fluid type and volume during resuscitation: impact on patient outcomes. Ann Intensive Care 2014; 4:38
[4] Editors-in-Chief statement regarding published clinical trials conducted without IRB approval by Joachim Boldt. Minerva Anestesiol 2011; 77:562-3
[5] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med 2008; 358:125-39
[6] Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al; 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. N Engl J Med 2012; 367:124-34
[7] Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. N Engl J Med 2012; 367:1901-11
[8] http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/Referrals_document/Hydroxyethyl_starch-containing_medicines_107/Position_provided_by_CMDh/WC500162500.pdf
[9]http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl_starch-containing_medicines/human_referral_prac_00
[10] http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/IT_DHPC_HES_common.pdf

L'albumina UMANA È IL PRINCIPALE COLLOIDE NATURALE

Capitolo 3
UTILIZZO TERAPEUTICO DELL'ALBUMINA NELLA CIRROSI EPATICA

Utilizzo terapeutico dell'albumina nella cirrosi epatica

Background fisiopatologico

L'ipoalbuminemia è una tipica caratteristica della cirrosi, conseguente alla diminuita sintesi epatica, alla diluizione del contenuto proteico del fluido extracellulare a causa dell'espansione del volume plasmatico totale, all'aumento del catabolismo della molecola e al maggiore tasso di passaggio trans-capillare verso lo spazio extra-vascolare, perlomeno nei pazienti con ascite refrattaria. [1,2]
Oltre alle variazioni quantitative, l'albumina subisce alterazioni strutturali e funzionali che sono probabilmente favorite dallo stato pro-infiammatorio e pro-ossidante della cirrosi avanzata. [1,2]
L'albumina del paziente cirrotico è caratterizzata da estese modifiche post-trascrizionali, che coinvolgono più siti della molecola, compromettendone così le normali funzioni fisiologiche. [3]

Dal punto di vista fisiopatologico, la cirrosi scompensata è contraddistinta da due maggiori eventi sistemici: la disfunzione circolatoria e l'infiammazione cronica. Queste alterazioni sono strettamente correlate tra loro e concorrono a causare la disfunzione e l'insufficienza multiorgano. [4]
L'alterazione emodinamica predominante è una progressiva riduzione della volemia efficace conseguente alla caduta delle resistenze vascolari periferiche, principalmente a livello splancnico, a causa della produzione di sostanze vasoattive (ad esempio, ossido di azoto, monossido di carbonio, endocannabinoidi), che inducono vasodilatazione e riducono la risposta ai vasocostrittori. L'attivazione dei sistemi neuro-umorali di compenso, tra cui il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA), il sistema nervoso simpatico (SNS), e l'arginina-vasopressina (ADH), produce, a sua volta, a livello renale, vasocostrizione e ritenzione di sodio e acqua. Dal punto di vista funzionale, quindi, i pazienti con cirrosi scompensata sono ipovolemici e presentano iporeattività cardiovascolare, ma la loro portata cardiaca può essere normale o elevata. Tuttavia, un calo della gittata cardiaca, con conseguente aggravamento dell'ipovolemia efficace, si osserva nelle fasi più avanzate della malattia per lo sviluppo di una disfunzione cardiaca clinicamente rilevante, la cosiddetta "cardiomiopatia cirrotica". Nello stadio terminale, l'estremo calo della volemia efficace induce direttamente un'ulteriore riduzione della perfusione dei reni e degli altri organi, generando così un danno ischemico tissutale fino allo sviluppo dell'insufficienza multiorgano. In questo scenario fisiopatologico, la conservazione del volume ematico efficace è un obiettivo primario nella gestione di questi pazienti. [4]

I pazienti con cirrosi scompensata presentano anche uno stato cronico di infiammazione sistemica, conseguente alla stimolazione delle cellule del sistema immunitario da parte della traslocazione di batteri e di loro frammenti dal lume intestinale alla circolazione sanguigna a causa dei cambiamenti quantitativi e qualitativi che si verificano nell'intestino. In un circolo vizioso, gli agenti citotossici rilasciati durante il processo infiammatorio contribuiscono a produrre vasodilatazione splancnica e deprimere la contrattilità cardiaca, aggravando così la disfunzione circolatoria. Essi possono anche contribuire direttamente alla disfunzione d'organo inducendo coagulazione microvascolare e danno cellulare. [4]
Il grado di infiammazione e di stress ossidativo si accentua rapidamente nei pazienti con insufficienza epatica acuta su cronica, sindrome clinica caratterizzata dallo sviluppo di insufficienza d'organo epatica ed extra-epatica (reni, cervello, polmoni, coagulazione e circolazione) e ad alto rischio di mortalità a breve termine e spesso precipitata da un evento clinico identificabile, quale un'infezione batterica o un'epatite alcolica acuta. [5]

Sulla base delle suddette evidenze fisiopatologiche, la somministrazione di albumina può esercitare, attraverso le proprietà oncotiche e non oncotiche della molecola, un effetto benefico nelle diverse fasi del circolo vizioso che lega la disfunzione circolatoria, la risposta infiammatoria e lo stress ossidativo nei pazienti con cirrosi scompensata (Figura 1).

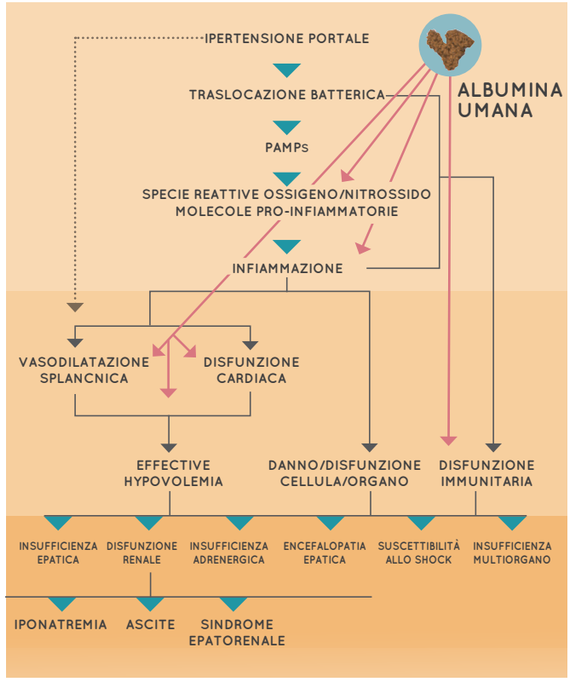


Figura 1. Principali eventi fisiopatologici e clinici nella cirrosi scompensata. Le frecce indicano i possibili siti dell'azione benefica dell'albumina attraverso le sue proprietà oncotiche e non-oncotiche. PAMP: pathogen associated molecular pattern.

Attuale utilizzo dell'albumina in epatologia

L'impiego terapeutico dell'albumina umana in campo epatologico è pratica comune, supportata da numerose evidenze scientifiche e dalle linee guida delle principali Associazioni scientifiche nazionali ed internazionali. [6,7]

Le principali indicazioni all'utilizzo di albumina sono rappresentate ad oggi da alcune complicanze cliniche degli stadi più avanzati della cirrosi, caratterizzate tutte da una marcata condizione di ipovolemia efficace: la prevenzione della disfunzione circolatoria

post-paracentesi (DCPP), l'insufficienza renale indotta da peritonite batterica spontanea (PBS) e la diagnosi ed il trattamento della sindrome epatorenale (SER) in associazione a vasocostrittori.

La recente pubblicazione dei risultati dello studio ANSWER ha evidenziato significativi benefici del trattamento con albumina a lungo termine di pazienti con cirrosi ed ascite non complicata non responsiva al trattamento diuretico. [8]

Anche altre condizioni patologiche legate alla cirrosi epatica, quali l'iponatremia severa e lo shock settico, possono beneficiare della somministrazione di albumina, ma non sono supportate, al momento, da altrettanto solide evidenze scientifiche.

È importante sottolineare, la peculiare situazione autorizzativa del nostro Paese, in cui la rimborsabilità e la prescrizione dell'albumina a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sono normate dalla Nota 15 emessa nel 2005 dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che ne limita l'impiego:

- *dopo paracentesi evacuativa di grande 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 e in particolare a segni clinici di ipovolemia.*

Se da una parte la Nota 15 non include tutte le indicazioni presenti nelle schede tecniche approvate nei Paesi non UE, dall'altra consente l'uso cronico dell'albumina nella terapia dell'ascite.
La presenza di linee guida diverse, spesso non aggiornate, causa una profonda disomogeneità di comportamento e possibilità prescrittiva, non solo a livello nazionale ma anche all'interno della stessa Regione, tale da non garantire l'universalità e l'equità di trattamento che è espressione virtuosa del sistema sanitario del nostro Paese.

Raccomandazioni AISF-SIMTI per l'uso appropriato dell'albumina nella cirrosi epatica

Proprio per i motivi suddetti, l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) e la Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI) hanno nominato un gruppo paritetico di esperti, che ha revisionato la letteratura disponibile e prodotto raccomandazioni cliniche pratiche per l'utilizzo di albumina umana nei pazienti con cirrosi epatica, con l'obiettivo di fornire uno strumento condiviso per implementare la prescrizione appropriata di questo emoderivato, evitandone l'uso non supportato da evidenze scientifiche e la disparità di prescrizione a livello nazionale (Tabella 1 e 2). [9]

Tabella 1. Graduazione delle prove di efficacia e delle racco-

QUALITÀ DELLE PROVE DI EFFICACIA

A - ALTA
È molto improbabile che ulteriori ricerche cambino la nostra fiducia nella stima dell'effetto.
- Diversi studi di alta qualità con risultati costanti
- In casi particolari: un grande studio multicentrico di alta qualità

B - MODERATA
È probabile che ulteriori ricerche abbiano un importante impatto sulla nostra fiducia nella stima dell'effetto e possano modificare la stima.
- Uno studio di alta qualità
- Diversi studi con alcune limitazioni

C - BASSO
È molto probabile che ulteriori ricerche abbiano un importante impatto sulla nostra fiducia nella stima dell'effetto ed è probabile che modifichino la stima.
- Uno o più studi con gravi limitazioni

D - MOLTO BASSA
Qualsiasi stima di effetto è molto incerta.
- Opinione di un esperto
- Nessuna diretta prova di efficacia sperimentale
- Uno o più studi con limitazioni molto gravi

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE

1 - Forte
Fattori che influenzano la forza della raccomandazione includono la qualità delle prove di efficacia, presunti importanti risultati per il paziente e il costo.

2 - Debole
Variabilità nelle scelte e nei valori, o maggiore incertezza: più probabile che sia giustificata una raccomandazione debole.
La raccomandazione viene data con minor certezza: alto costo o consumo di risorse.

Fonte: http://www.simti.it/pdf/volume_albumina.pdf

Tabella 2. Sommario delle raccomandazioni per l'uso dell'albumina nei pazienti con cirrosi epatica

CONDIZIONE CLINICA		DOSAGGIO E TEMPI DI SOMMINISTRAZIONE	INDICAZIONI PER L'USO DELL'ALBUMINA	QUALITÀ DELLE PROVE DI EFFICACIA E FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
Prevenzione della DCPP	Paracentesi ≥ 5 litri	6-8 g per litro di liquido ascitico rimosso	Obbligatoria in tutti i pazienti	A1
	Paracentesi < 5 litri		Preferita nel caso vi siano controindicazioni all'uso di colloidi sintetici o cristalloidi	B1
Prevenzione dell'insufficienza renale dopo PBS	Pazienti ad alto rischio	1,5 g/kg alla diagnosi+ 1 g/kg al terzo giorno	Obbligatoria in tutti i pazienti	A1
	Pazienti a basso rischio*		Da considerare nel singolo paziente	B1
Diagnosi di SER		1 g/kg/die per 2 giorni consecutivi	Da usare regolarmente	D1
Trattamento della SER di tipo 1 (in associazione a vasocostrittori)		1 g/kg alla diagnosi + 20-40 g/die fino alla sospensione dei vasocostrittori	Obbligatoria in tutti i pazienti	A1
Trattamento a lungo termine dell'ascite		Da definire	Da considerare nell'ascite difficile da trattare	C1
Trattamento dell'iponatriemia grave		Da definire	Considerare in assenza di risposta alla terapia standard	D1
Prevenzione dell'insufficienza renale dopo infezioni batteriche diverse dalla PBS		–	Attualmente non indicata	B1
Trattamento dello shock settico		Da definire	Considerare in tutti i pazienti	C1
Trattamento dell'encefalopatia epatica		–	Attualmente non indicata	B1

*Pazienti a basso rischio: bilirubina sierica <4 mg/dl e creatinina sierica <1 mg/dl.
DCPP: disfunzione circolatoria post-paracentesi; SER: sindrome epatorenale; PBS: peritonite batterica spontanea.

Fonte: http://www.simti.it/pdf/volume_albumina.pdf

mandazioni (adattato dal sistema GRADE)
Le raccomandazioni AISF-SIMTI sono state presentate ufficialmente in occasione di un Convegno organizzato dal Centro Nazionale Sangue (CNS) a marzo 2016 presso l'Istituto Superiore di Sanità a Roma.

PREVENZIONE DELLA DISFUNZIONE CIRCOLATORIA POST-PARACENTESI (DCPP)

La paracentesi evacuativa è il trattamento di prima linea nei pazienti con ascite tesa o refrattaria. La rimozione di un grande volume di ascite (> 5 litri) può causare la cosiddetta disfunzione circolatoria post-paracentesi, caratterizzata da un brusco e duraturo peggioramento della condizione di ipovolemia efficace e associata a un significativo incremento della mortalità del paziente. [10]

Tale complicanza viene prevenuta attraverso l'utilizzo di espansori plasmatici durante e/o al termine della paracentesi. L'albumina si è dimostrata superiore ai cristalloidi e colloidi sintetici nei casi di paracentesi superiori ai 5 litri di ascite, mentre non si sono riscontrate differenze significative per volumi rimossi inferiori. [11, 12]

RACCOMANDAZIONI AISF-SIMTI
- **L'albumina deve essere somministrata dopo paracentesi superiore a 5 L alla dose di 6-8 g/L di ascite rimossa, in quanto riduce l'incidenza di DCPP e migliora l'esito clinico del paziente (A1).**
- **Quando la quantità di ascite rimossa supera 5 L, l'uso di espansori plasmatici alternativi non è consigliato perché sono meno efficaci nella prevenzione della DCPP (A1). Inoltre non è raccomandato l'uso combinato dell'albumina e altri espansori di plasma per ridurre la dose di albumina (D1).**
- **Quando la quantità di ascite rimossa è inferiore a 5 L, l'albumina può essere utilizzata in presenza di possibili rischi legati alla somministrazione di cristalloidi o colloidi sintetici (sovraccarico di volume, insufficienza renale, coagulopatia) (B1).**
- **L'uso di vasocostrittori invece dell'albumina o l'uso di dosi ridotte di albumina dovrebbe essere limitato a studi clinici controllati (C1).**

Il dosaggio raccomandato (6-8 grammi per litro di ascite rimosso) non dovrebbe essere arbitrariamente ridotto.

PREVENZIONE DELL'INSUFFICIENZA RENALE IN CORSO DI PERITONITE BATTERICA SPONTANEA

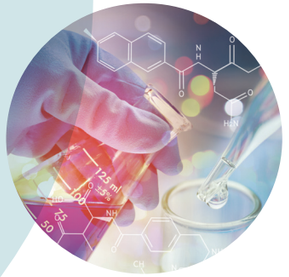
La peritonite batterica spontanea (PBS) rappresenta la più frequente infezione batterica in corso di cirrosi epatica ed è un'importante causa di mortalità intraospedaliera (circa il 20% dei casi). Lo sviluppo di insufficienza renale, indipendentemente dalla risoluzione dell'infezione, è un predittore indipendente di mortalità. [13]
La somministrazione di albumina, unitamente alla terapia antibiotica, riduce significativamente l'incidenza di insufficienza renale dopo PBS così come migliora la sopravvivenza intra-ospedaliera e a 3 mesi. Tale effetto positivo è chiaramente evidente nei pazienti con malattia più avanzata definiti da bilirubina sierica >4 mg/dl e creatinina sierica >1 mg/dl, mentre risulta ancora controverso nei pazienti meno gravi a basso rischio di sviluppare insufficienza renale (con bilirubina sierica <4 mg/dl e creatinina sierica <1 mg/dl). [14]

RACCOMANDAZIONI AISF-SIMTI
- **L'albumina (1,5 g/kg di peso corporeo al momento della diagnosi e 1 g/kg di peso corporeo il giorno 3) deve essere somministrata in associazione con la terapia antibiotica nei pazienti cirrotici con PBS, dal momento che questo approccio riduce l'incidenza d'insufficienza renale e migliora la sopravvivenza (A1).**
- **I pazienti con bilirubina sierica al basale <4 mg/dL e creatinina sierica <1 mg/dL hanno un basso rischio di sviluppare insufficienza renale dopo PBS. In questo gruppo di pazienti il beneficio dell'albumina non è chiaro e la decisione della sua somministrazione dovrebbe essere individualizzata (B1).**
- **L'uso di cristalloidi e colloidi sintetici invece dell'albumina o in associazione ad essa non è raccomandato (D1).**
- **L'uso di dosi ridotte di albumina dovrebbe essere limitato a studi clinici controllati (livello C1).**

DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLA SINDROME EPATORENALE

La sindrome epatorenale (SER) è un tipo di insufficienza renale "funzionale" a prognosi rapidamente infausta in assenza di terapia.
La diagnosi di SER, oltre che sull'esclusione di cause organiche di nefropatia, si basa sulla mancata risposta all'espansione plasmatica, da effettuarsi secondo

LA *sindrome epatorenale* È UN TIPO DI INSUFFICIENZA RENALE "FUNZIONALE" A PROGNOSI RAPIDAMENTE INFAUSTA IN ASSENZA DI TERAPIA.



il parere degli esperti dell'*International Club of Ascites* (ICA) con albumina al dosaggio di 1 g/kg di peso corporeo per due giorni consecutivi, anche se non esistono specifici studi in merito. [15]
Per quanto riguarda il trattamento, la somministrazione combinata di albumina e vasocostrittori (il più utilizzato è la terlipressina, ma sono stati usati anche la noradrenalina e l'associazione octreotide con midodrina) è risultata significativamente superiore al placebo o alla sola albumina nel risolvere l'insufficienza renale e migliorare la sopravvivenza a 3 mesi. [16]

RACCOMANDAZIONI AISF-SIMTI
- **La somministrazione di albumina (1 g/kg di peso corporeo per due giorni consecutivi) dovrebbe essere utilizzata per espandere il volume plasmatico per la diagnosi differenziale di SER (D1).**
- **L'albumina deve essere somministrata con terlipressina in pazienti con SER di tipo 1 alla dose di 1 g/kg di peso corporeo il giorno 1 seguita da 20-40 g al giorno fino a quando la terlipressina viene sospesa (A1). Quando possibile, la dose dell'albumina dovrebbe essere calibrata in base al livello della pressione venosa centrale. In alternativa, l'albumina dovrebbe essere ridotta o interrotta in presenza di segni clinici di sovraccarico di volume e/o edema polmonare (A1).**
- **L'albumina dovrebbe essere somministrata con altri vasocostrittori (noradrenalina o midodrina più octreotide) in pazienti con SER di tipo 1 alle stesse dosi usate con la terlipressina (A1).**
- **Se i pazienti con SER di tipo 2 sono trattati con vasocostrittori, l'albumina dovrebbe essere aggiunta con i dosaggi utilizzati nella SER di tipo 1 (B1).**

TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE DELL'ASCITE

La somministrazione a lungo termine dell'albumina per il trattamento dell'ascite, seppure basata su teorici presupposti fisiopatologici (l'ipovolemia efficace è alla base della ritenzione renale di sodio e acqua), è un'indicazione ancora dibattuta in campo epatologico, a causa della mancanza di prove scientifiche definitive a sostegno del suo beneficio clinico.

Un tale utilizzo, tuttavia, è consentito all'interno del Servizio Sanitario Nazionale Italiano, ma il rimborso per le prescrizioni al di fuori dell'ospedale è limitato ai pazienti con ascite non responsiva alla terapia diuretica standard (Nota 15 della Agenzia Italiana del Farmaco).

Solo due studi clinici randomizzati, il cui disegno sperimentale è difficilmente trasferibile nell'attuale pratica clinica in un caso e i risultati limitati dal basso numero di pazienti nell'altro, hanno mostrato un beneficio della somministrazione cronica di albumina nella gestione dello scompenso ascitico. [17,18]

La mancanza di successivi studi di conferma, insieme con l'alto costo di questa strategia terapeutica, spiega la ragione per cui l'infusione a lungo termine di albumina non sia inclusa tra le raccomandazioni delle linee guida internazionali.

Una risposta a questo controverso problema clinico è stata data dai risultati dello studio no-profit, multicentrico italiano, randomizzato, promosso dall'Agenzia Italiana del Farmaco (studio ANSWER, ClinicalTrials.gov: NCT 01288794) che ha valutato il trattamento a lungo termine con albumina in pazienti con cirrosi epatica ed ascite non responsiva al trattamento diuretico. [8]
In questo studio sono stati confrontati due gruppi di pazienti cirrotici con ascite non complicata, uno trattato con terapia convenzionale (anti-mineralcorticoidi + furosemide) e l'altro con terapia convenzionale + albumina (40 grammi due volte alla settimana per due settimane e successivamente 40 grammi una volta alla settimana, con pazienti seguiti per 18 mesi). Gli end points dello studio sono stati la sopravvivenza (end point primario), la necessità di ricorrere a paracentesi, la comparsa di complicanze della cirrosi, qualità di vita, ricoveri in ospedale (end points secondari). I risultati dello studio sono molto positivi, con un significativo aumento della sopravvivenza e con benefici statisticamente significativi per i seguenti parametri: paracentesi, ascite refrattaria, peritonite batterica spontanea, episodi di disfunzione renale, sindrome epatorenale tipo 1 ed encefalopatia epatica di grado III-IV. Ci sono stati inoltre una riduzione dell'ospedalizzazione ed un miglioramento della qualità di vita. [8]*

*La descrizione dei risultati dello studio Answer non fa parte del testo del documento AISF – SIMTI

RACCOMANDAZIONI AISF-SIMTI
- **La somministrazione a lungo termine di albumina può essere efficace nel trattamento dell'ascite in associazione con diuretici (C1).**
- **L'efficacia, il dosaggio e la tempistica di somministrazione dell'albumina devono essere definiti da studi randomizzati controllati di numerosità adeguata.***

***Questa raccomandazione è precedente alla pubblicazione dei risultati dello studio Answer**

TRATTAMENTO DELL'IPONATRIEMIA GRAVE

La concentrazione sierica di sodio è un importante fattore prognostico negativo nella cirrosi: l'iponatriemia, soprattutto se grave (<125 mmol/l), può indurre di per sé complicanze neurologiche o precipitare in un'encefalopatia epatica e può favorire l'insorgenza di mielinolisi pontina dopo trapianto di fegato. [19]

Basandosi su un forte razionale fisiopatologico, cioè la riduzione dell'ipersecrezione non osmotica di ADH attraverso il miglioramento dell'ipovolemia efficace, molti epatologi considerano l'infusione di albumina un trattamento efficace per l'iponatriemia, ma non sono disponibili studi clinici a riguardo.

RACCOMANDAZIONI AISF-SIMTI
- **Sulla base dei presupposti fisiopatologici, l'albumina potrebbe essere efficace per correggere l'iponatriemia grave (<125 mmol/L) non responsiva alle terapie standard, in particolare nei pazienti con sintomi correlati a iponatriemia o in attesa di trapianto di fegato (D1).**

TRATTAMENTO DELLO SHOCK SETTICO

I pazienti con shock settico hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza con un approccio terapeutico tempestivo e basato sulla combinazione di terapia antibiotica empirica ad ampio spettro, vasocostrittori e rimpiazzo volemico.
Sebbene solo pochi pazienti con cirrosi siano stati arruolati negli studi disponibili (due in particolare: SAFE e ALBIOS) e i risultati non possano essere quindi applicati automaticamente alla condizione di cirrosi con shock settico, alcune considerazioni sono a favore dell'uso dell'albumina. [20,21]

In primo luogo, l'espansione con soluzione salina o soluzioni Ringer richiede l'infusione di elevati volumi di liquidi, che possono peggiorare l'ascite e l'edema già presenti in questi pazienti. Inoltre, l'uso di soluzioni di HES, come già detto, solleva timori a causa di un aumento del rischio di danno renale ed epatico e di coagulopatia. Infine, un beneficio specifico dell'albumina potrebbe anche derivare dalle proprietà non oncotiche della molecola, in quanto esse possono antagonizzare alcuni dei meccanismi fisiopatologici legati allo shock settico.

RACCOMANDAZIONI AISF-SIMTI
- **L'albumina potrebbe essere efficace e sicura nei pazienti cirrotici con shock settico (C1).**

PREVENZIONE DELL'INSUFFICIENZA RENALE IN CORSO DI INFEZIONI BATTERICHE DIVERSE DALLA PBS

Le infezioni batteriche sono una complicanza frequente nel paziente con cirrosi epatica e una importante causa diretta e indiretta di morte. Come nel caso della PBS, anche le altre infezioni batteriche si possono complicare con l'insorgenza di insufficienza renale, che condiziona un significativo peggioramento della sopravvivenza.

L'efficacia della somministrazione di albumina per le infezioni batteriche diverse dalla PBS è ancora oggetto di studio. Due studi clinici randomizzati non hanno documentato un beneficio significativo della somministrazione di albumina sia in termini di incidenza di insufficienza renale che di sopravvivenza. [22,23]

Tuttavia, le analisi post-hoc hanno suggerito un possibile effetto positivo nei pazienti clinicamente più gravi e con malattia epatica più avanzata.
Al fine di rispondere a questo quesito, è attualmente in corso un grande trial multicentrico europeo (INFECIR-2, ClinicalTrials.gov: NCT 02034279), promosso dal *Chronic Liver Failure Consortium* (CLIF), che ha l'obiettivo di valutare l'effetto della somministrazione di albumina in pazienti ad alto rischio, definiti dalla presenza di insufficienza epatica e renale, dalla positività dei parametri della sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS) e dal tipo di infezione.

RACCOMANDAZIONI AISF-SIMTI
- **La somministrazione di albumina umana, in associazione con antibiotici, è attualmente non indicata in pazienti con cirrosi e infezioni batteriche diverse dalla PBS (B1).**

TRATTAMENTO DELL'ENCEFALOPATIA EPATICA

L'encefalopatia epatica (EE), un'alterazione dello stato mentale spesso indotta da un evento precipitante (infezioni batteriche, sanguinamento gastrointesti-

Nei pazienti CON CIRROSI EPATICA AVANZATA, LA SOMMINISTRAZIONE DI ***albumina*** È INDICATA IN CONDIZIONI CLINICHE IL CUI TRATTAMENTO O LA CUI PREVENZIONE È ASSOLUTAMENTE INDIPENDENTE DALLA CONCENTRAZIONE DELL'***albumina plasmatica*** DEL PAZIENTE.

nale, insufficienza renale o iponatriemia), è una delle maggiori complicanze della cirrosi, essendo associata a elevata mortalità, scarsa qualità della vita e alto rischio di recidiva. [24]

La somministrazione di albumina, che teoricamente potrebbe ridurre il danno mediato dallo stress ossidativo associato allo sviluppo di EE, non si è dimostrata efficace nel risolvere episodi acuti di EE in un piccolo studio clinico randomizzato. [25]

RACCOMANDAZIONI AISF-SIMTI

- **La somministrazione dell'albumina attualmente non è indicata per il trattamento dell'encefalopatia epatica (B1).**

IPOALBUMINEMIA

Nei pazienti con cirrosi epatica avanzata, la somministrazione di albumina è indicata in condizioni cliniche il cui trattamento o la cui prevenzione è assolutamente indipendente dalla concentrazione dell'albumina plasmatica del paziente. Non è un caso che in nessuna delle suddette raccomandazioni si faccia riferimento a valori soglia di albuminemia sopra i quali non ne sia consigliato l'utilizzo. Al fine di ribadire il concetto che la prescrizione di albumina non debba essere correlata al dato laboratoristico della sua concentrazione plasmatica, il gruppo di esperti ha definito le seguenti indicazioni a riguardo.

RACCOMANDAZIONI AISF-SIMTI

- **Nello specifico contesto dei pazienti con cirrosi avanzata, la presenza di ipoalbuminemia non deve essere il requisito necessario per la prescrizione dell'albumina (B1).**
- **Come in altri contesti clinici, nei pazienti con cirrosi avanzata, l'ipoalbuminemia di per sé non è una indicazione per la prescrizione di albumina (B1).**

CONFRONTO CON LE PRINCIPALI LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Come già detto, le linee guida dell'Associazione Americana per lo Studio delle Malattie del Fegato (AASLD) [7] e dell'Associazione Europea per lo Studio del Fegato (EASL) [6] prevedono l'utilizzo di albumina per la prevenzione della DCPP e dell'insufficienza renale indotta da PBS e per la diagnosi ed il trattamento della SER in associazione a vasocostrittori.
Riguardo a queste tre indicazioni, le raccomandazioni italiane AISF-SIMTI sono sostanzialmente concordi alle linee guida AASLD e EASL anche se più dettagliate nel descrivere l'ambito di utilizzo dell'albumina e l'assenza di indicazione all'utilizzo di altri espansori plasmatici.

Al contrario, le linee guida AASLD e EASL non trattano altre indicazioni cliniche quali l'uso cronico dell'albumina, le infezioni batteriche non-PBS, lo shock settico e l'encefalopatia epatica, che sono invece oggetto di raccomandazioni da parte di AISF-SIMTI. L'unica eccezione è rappresentata dall'iponatrlemia grave per cui l'albumina viene considerata utilizzabile come del resto nelle raccomandazioni AISF-SIMTI.
Tale differenza può essere spiegata, innanzitutto, tenendo presente che le linee guida EASL sono state pubblicate nel 2010 e quelle AASLD nel 2013, per cui gli studi clinici randomizzati su infezioni batteriche non-PBS ed encefalopatia epatica, peraltro con risultati negativi, non erano stati ancora pubblicati. In secondo luogo, come già detto sopra, la prescrizione di albumina per il trattamento a lungo termine dell'ascite è possibile in Italia grazie alla Nota 15 dell'AIFA.

LA PRESCRIZIONE DI *albumina* PER IL TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE DELL'ASCITE È POSSIBILE IN ITALIA GRAZIE ALLA NOTA 15 DELL'AIFA.

Bibliografia

[1] Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, et al. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. Hepatology 2013; 58:1836-46
[2] Arroyo V, García-Martinez R, Salvatella X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. J Hepatol 2014; 61:396-407
[3] Domenicali M, Baldassarre M, Giannone FA, Naldi M, Mastroroberto M, Biselli M, Laggetta M, Patrono D, Bertucci C, Bernardi M, Caraceni P. Post-transcriptional changes of serum albumin: clinical and prognostic significance in hospitalized patients with cirrhosis. Hepatology 2014; 60:1851-60
[4] Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: from peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. J Hepatol 2015; 63:1272-84
[5] Moreau R, Jalan R, Gines P, et al; CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. Gastroenterology 2013; 144: 1426-37
[6] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol 2010; 53:397-417
[7] Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases. Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. Hepatology 2013; 57:1651-3
[8] Caraceni P et al. Long term albumin administration improves survival in patients with decompensated cirrhosis. Final results of the "ANSWER Study" ILC2017-LB-4191 International Liver Congres 2017 Amsterdam, The Netherlands, 19-23 April 2017
[9] Caraceni P, Angeli P, Prati D, Bernardi M; Italian Association for the Study of the Liver (AISF), Liumbruno GM, Bennardello F, Piccoli P, Velati C; Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI). AISF-SIMTI position paper: the appropriate use of albumin in patients with liver cirrhosis. Blood Transfus 2016; 14:8-22
[10] Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, et al. Paracentesis-induced circultory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. Gastroenterology 1997; 113:579-86
[11] Ginès A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, et al. Randomized controlled trial comparing albumin, dextran-70 and polygelin in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. Gastroentrology 1996; 111: 1002-10
[12] Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. Hepatology 2012; 55: 1172-81
[13] Tandon P and Garcia-Tsao G. Renal dysfunction is the most impotant independent predictor of mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 260-5
[14] Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spotaneous bacterial peritonitis. N Engl J Med 1999; 341: 403-9
[15] Angeli P, Gines P, Wong F, et al; International Club of Ascites. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. Gut 2015; 64:531-7
[16] Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Terlipressin for hepatorenal syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2012; 9: CD005162
[17] Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G, et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. J Hepatol 1999; 30:639-45
[18] Romanelli RG, La Villa G, Barletta G, et al. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. World J Gastroenterol 2006; 12:1403-7
[19] Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortlity among patients on the liver transplant waiting list. N Engl J Med 2008; 359:1018-26
[20] Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, et al; SAFE Study Investigators. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortalty of patients with severe sepsis. Intensive Care Med 2011; 37:86-96
[21] Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al; ALBIOS Study Investigators. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. N Engl J Med 2014; 370:1412-21
[22] Guevara M, Terra C, Nazar A, Solà E, et al. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. J Hepatol 2013; 57:759-65
[23] Thévenot T, Bureau C, Oberti F, et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. J Hepatol 2015; 62:822-30
[24] Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology 2014; 60:715-35
[25] Simón-Talero M, García-Martínez R, Torrens M, et al. Effects of intravenous albumin in patients with cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy: a randomized double-blind study. J Hepatol 2013; 59:1184-92

Capitolo 4
UTILIZZO TERAPEUTICO DELL'ALBUMINA NEL PAZIENTE CRITICO E IN ALTRE CONDIZIONI PATOLOGICHE

Utilizzo terapeutico dell'albumina nel paziente critico e in altre condizioni patologiche

Oltre alla cirrosi, l'albumina viene somministrata in una vasta serie di condizioni patologiche e malattie. Sicuramente il "paziente critico in terapia intensiva" rappresenta un'ampia ed eterogenea area di utilizzo nella quale grandi studi multicentrici randomizzati, effettuati nel corso degli ultimi due decenni, hanno progressivamente consentito una migliore appropriatezza prescrittiva per quanto alcune indicazioni siano ancora controverse e la superiorità dell'albumina rispetto ai cristalloidi non sia stata ancora chiaramente dimostrata.

L'albumina nel paziente critico

In terapia intensiva, nel paziente critico, l'utilizzo di fluidi per il supporto vitale e la rianimazione è pratica largamente utilizzata. L'albumina è stata impiegata per decenni in un'ampia varietà di situazioni patologiche, comprendenti shock, sepsi, politrauma, ustioni, sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), emorragia cerebrale e numerose altre. [1]
Il razionale fisiopatologico alla base dell'utilizzo dell'albumina nel paziente critico è solido e già ampiamente trattato: esso si fonda sulla combinazione delle proprietà oncotiche della molecola (espansione plasmatica) con le molteplici proprietà non-oncotiche (trasporto e neutralizzazione di sostanze tossiche endogene ed esogene, proprietà antiossidanti e antinfiammatorie, funzione tampone per alterazioni dell'equilibrio acido-base e mantenimento dell'integrità capillare).
I cristalloidi e i colloidi non proteici sono stati parimenti proposti e utilizzati per le suddette patologie. Il dibattito sui vantaggi di ciascun tipo di soluzione rimane ancora aperto.
Nel 1998, una meta-analisi Cochrane condotta su 30 studi clinici randomizzati pose in evidenza un maggior rischio di mortalità, pari al 6%, nei pazienti a cui era stata somministrata albumina per la gestione dell'ipovolemia da trauma, chirurgia maggiore, ustioni o ipoprotidemia. [2]
Tuttavia, successive meta-analisi comprendenti un maggior numero di studi clinici randomizzati, non hanno confermato l'effetto negativo sulla mortalità in queste categorie di pazienti. [3,4]
Proprio per chiarire l'utilità e la sicurezza dell'albumina in pazienti ricoverati in terapia intensiva, un ampio studio clinico randomizzato in doppio-cieco (*Saline versus Albumin Fluid Evaluation study*, SAFE study) arruolò 6997 pazienti che necessitavano supporto volemico a ricevere cristalloidi (soluzione fisiologica) o albumina. [5] Lo studio SAFE non ha evidenziato significative differenze nella mortalità a 28 giorni, confermando innanzitutto che l'albumina può essere utilizzata in sicurezza nel paziente critico.

Una delle ragioni della diversità di risultati nei diversi studi è legata al fatto che la denominazione "paziente critico in terapia intensiva" include pazienti anche molto diversi tra loro in termini sia clinici che fisiopatologici. Come conseguenza, l'effetto dell'albumina può essere diverso a seconda del tipo di paziente critico considerato.

LA DENOMINAZIONE *"paziente critico in terapia intensiva"* INCLUDE PAZIENTI ANCHE MOLTO DIVERSI TRA LORO IN TERMINI SIA CLINICI CHE FISIOPATOLOGICI.

Se da una parte l'albumina ha, infatti, dimostrato di influenzare negativamente la sopravvivenza dei pazienti con trauma cerebrale, dall'altra essa appare in grado di produrre un beneficio in altre condizioni (per esempio ustioni estese, ARDS) e in caso specialmente di sepsi grave e shock settico, situazioni in cui gli effetti delle proprietà non-oncotiche della molecola possono risultare particolarmente utili.

SEPSI GRAVE E SHOCK SETTICO

La prima importante evidenza dell'effetto favorevole dell'albumina nei pazienti con sepsi grave è emersa dallo studio SAFE, in cui fu evidenziato, nell'analisi multivariata, un vantaggio di sopravvivenza in questo sottogruppo. Tale riscontro venne poi supportato dai risultati di una meta-analisi degli studi effettuati in pazienti con sepsi grave e shock settico. [6]
Nel 2014 sono stati pubblicati i risultati di uno studio italiano, multicentrico, randomizzato in aperto (*Albumin Italian Outcome Sepsis*; studio ALBIOS), volto a valutare il beneficio, in termini di sopravvivenza, del supporto volemico con albumina versus cristalloidi in pazienti con sepsi grave ricoverati in terapia intensiva. [7] Lo studio ALBIOS non ha dimostrato la superiorità dell'albumina in termini di sopravvivenza, pur confermandone la sicurezza di utilizzo e l'efficacia in termini di miglioramento di alcuni parametri emodinamici. Tuttavia, un'analisi post-hoc ha mostrato una lieve, ma statisticamente significativa, riduzione della mortalità nel sottogruppo di pazienti con shock settico.
Una successiva metanalisi, seppure con il limite del basso numero di studi randomizzati inclusi, sembra confermare il vantaggio in questo gruppo di pazienti, evidenziando quindi la necessità di effettuare ulteriori studi clinici randomizzati. [8]
Le attuali raccomandazioni del gruppo *"surviving sepsis campaign"* (2016) indicano i cristalloidi come trattamento di prima scelta per il supporto volemico dei pazienti con sepsi grave e shock settico. L'albumina è consigliata, in associazione alle soluzioni di cristalloidi, nel caso il paziente richieda un cospicuo volume, troppo elevato da infondere con soli cristalloidi. I colloidi sintetici, sulla base di consistenti evidenze, sono fortemente controindicati nel trattamento di pazienti con sepsi grave/shock settico. [9]

Riportiamo le suddette raccomandazioni per l'infusione di liquidi nella sepsi grave:

- **l'uso dei cristalloidi è raccomandato come prima scelta nel supporto intensivo della sepsi grave e dello shock settico**
- **l'uso dell'albumina è consigliato nella terapia infusionale della sepsi grave e dello shock settico quando i pazienti richiedono notevoli quantità di liquidi.**

USTIONI

Il primo utilizzo clinico dell'albumina è stato per il trattamento dei militari americani ustionati nell'attacco di Pearl Harbour nel 1941. Da allora l'albumina è stata usata nel trattamento dei pazienti ustionati anche se in un passato recente il suo uso veniva sconsigliato

nelle prime fasi della rianimazione dell'ustionato e secondo alcuni questa doveva essere fatta esclusivamente con cristalloidi.

Sebbene la terapia delle ustioni abbia avuto risultati molto soddisfacenti rispetto a quelli del passato, una sindrome da sovraccarico di liquidi di recente osservazione, la cosiddetta *"creep syndrome"*, rappresenta oggi una seria complicanza nella rianimazione dell'ustionato. [10]

L'eccessiva somministrazione di cristalloidi e l'abbandono dell'uso dei colloidi in certe fasi della rianimazione dell'ustionato sono, ad oggi, ritenuti i fattori più importanti della comparsa del *"fluid creep"*. [11]

Alcuni studi evidenziano l'importanza dell'uso di colloidi e, in modo particolare, dell'albumina, nel trattamento anche precoce, specialmente laddove si prevede l'uso di una grande quantità di liquidi. [12,13]

La somministrazione precoce di albumina nella rianimazione dell'ustionato avrebbe l'effetto di ridurre la quantità totale di liquidi da somministrare per mantenere un'adeguata volemia, attraverso il suo effetto sulle forze di Startling e/o per la sua azione rigenerante/protettiva sui glicocalici endoteliali. [14]

I risultati di uno studio clinico condotto su pazienti ustionati in età pediatrica, recentemente pubblicato, hanno messo in evidenza che la somministrazione precoce di albumina in pazienti pediatrici con ustioni > 15-45% della superficie corporea totale riduce la quantità di infusioni di cristalloidi con una riduzione statisticamente significativa dei casi di *"fluid creep"* e della durata dell'ospedalizzazione. [15]

Altre condizioni patologiche

L'impiego clinico di albumina è stato proposto in molte condizioni patologiche, in alcuni casi con validi presupposti fisiopatologici, ma a volte senza il supporto di solide evidenze cliniche sperimentali.

Di seguito sono elencate alcune situazioni cliniche che prevedono l'utilizzo dell'albumina nel caso in cui sussistano particolari condizioni.

CARDIOCHIRURGIA

L'albumina viene preferita ai colloidi sintetici nella chirurgia cardiaca pediatrica e dell'adulto in circolazione extracorporea, sia per l'emodiluizione nel riempimento *"priming"* dei circuiti della macchina cuore polmoni, sia per l'espansione volemica perioperatoria. [16] Il riscontro di ipoalbuminemia nel pre-operatorio è da tempo noto come attendibile fattore prognostico negativo per mortalità e morbidità post-operatoria. [17]
Recentemente uno studio clinico randomizzato ha documentato che nei pazienti con ridotti livelli di albumina prima dell'intervento di *by pass* aorto-coronarico, la supplementazione esogena di albumina in quantità proporzionale al grado di ipoalbuminemia riduce il rischio post-operatorio di danno renale acuto rispetto a quanto osservato nei pazienti non trattati. [18]

CHIRURGIA EPATICA MAGGIORE (RESEZIONI EPATICHE ESTESE, TRAPIANTO DI FEGATO)

Dato che la maggioranza dei pazienti sottoposti a questi interventi presenta una sottostante condizione di cirrosi epatica, l'utilizzo di albumina è da ricondursi a condizioni descritte nel capitolo precedente. Nello specifico, l'albumina può trovare un uso preferenziale per la correzione dell'ipovolemia ed in caso di importante perdita di liquido ascitico dai drenaggi chirurgici nel periodo post-operatorio. [19]

ENTEROPATIE PROTIDO-DISPERDENTI E/O STATI DI MALNUTRIZIONE

Per fini nutrizionali, l'albumina deve essere sostituita dalla nutrizione enterale o da nutrizione parenterale totale. La somministrazione di albumina può essere valutata in questi casi solo quando siano contemporaneamente presenti le seguenti condizioni:

1. diarrea grave con severa perdita di liquidi, non responsiva a terapia dietetica;
2. ipoalbuminemia severa (< 2 g/dL);
3. ipovolemia clinicamente manifesta (ipotensione, tachicardia, oliguria) e/o stato anasarcatico.

SINDROME NEFROSICA

L'impiego di albumina, la cui infusione in pazienti con sindrome nefrosica causa solitamente un aumento dell'albuminuria che vanifica ogni effetto atteso su volemia e albuminemia, potrebbe trovare un limitato utilizzo in due situazioni:

1. nei pazienti con albuminemia < 2 g/dl e manifestazioni cliniche gravi di ipovolemia ed edema polmonare;
2. nella sindrome nefrosica acuta, all'inizio della terapia steroidea.

PLASMAFERESI

L'utilizzo di albumina è appropriato in caso di ricambi di volumi di plasma superiori a 20 mL/Kg in unica seduta o in sessioni ripetute entro una settimana. Soluzioni di soli cristalloidi o di albumina-cristalloidi possono essere considerati nei ricambi di piccoli volumi di plasma. [20]

ITTERO NEONATALE GRAVE

Nel contesto specifico di grave ittero neonatale, con rischio di severa compromissione neurologica o morte, l'albumina può trovare impiego al fine di legare la bilirubina indiretta circolante. [21]

SISTEMI DI DEPURAZIONE IN CIRCOLAZIONE EXTRA-CORPOREA

Tra i sistemi di depurazione extra-corporea, il *"Molecular Adsorbant Recirculating System"* (MARS), basato sull'utilizzo di albumina esogena per le sue proprietà di legame e detossificazione, ha trovato applicazione clinica specialistica nell'ambito del trattamento di alcuni casi di insufficienza epatica e del prurito colestatico incoercibile. [22]

SINDROME DA IPERSTIMOLAZIONE OVARICA

Una recente revisione della letteratura ha evidenziato possibili benefici della somministrazione dell'albumina nella prevenzione della sindrome da iperstimolazione ovarica nei soggetti ad alto rischio. [23]

LA SOMMINISTRAZIONE PRECOCE DI ***albumina*** IN PAZIENTI PEDIATRICI CON USTIONI > ***15-45%*** DELLA SUPERFICIE CORPOREA TOTALE RIDUCE LA QUANTITÀ DI INFUSIONI DI CRISTALLOIDI.

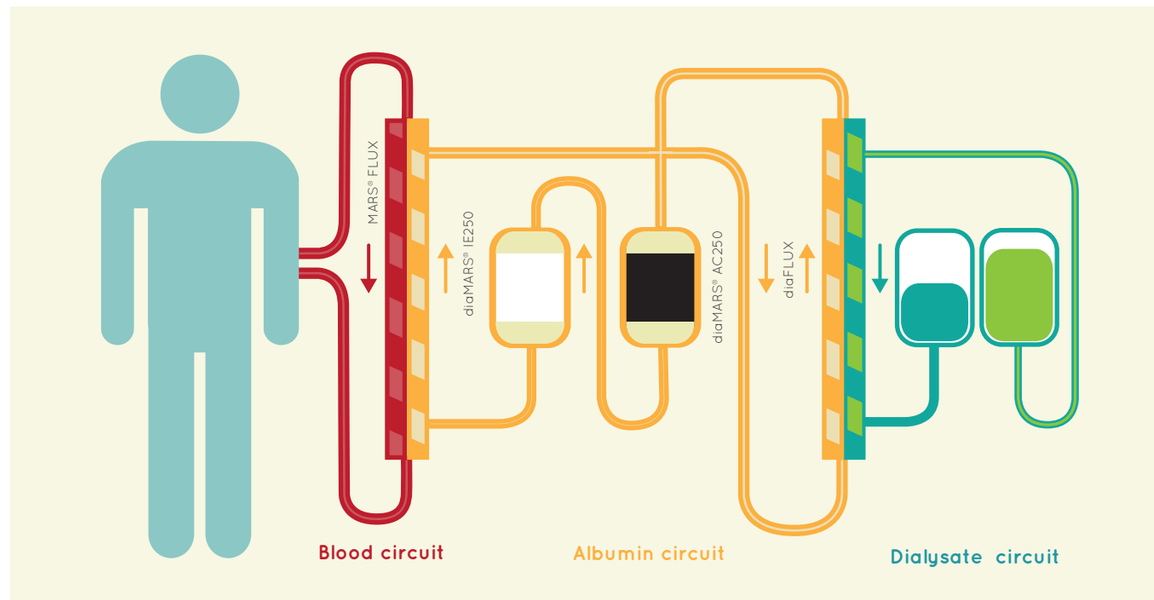


Figura 1. *Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS).*

L'albumina È CONSIGLIATA NELLA TERAPIA INFUSIONALE DELLA SEPSI GRAVE E DELLO SHOCK SETTICO QUANDO I PAZIENTI RICHIEDONO ***notevoli quantità di liquidi.***

L'IMPIEGO TERAPEUTICO ***dell'albumina umana*** IN CAMPO EPATOLOGICO È SUPPORTATO DA NUMEROSE ***evidenze scientifiche*** E DALLE LINEE GUIDA DELLE PRINCIPALI ASSOCIAZIONI SCIENTIFICHE NAZIONALI ED INTERNAZIONALI.

Va, infine, segnalato che a volte la somministrazione di albumina è basata più sull'esperienza clinica diretta che su evidenze scientifiche, determinando una situazione di grande eterogeneità nella prescrizione di questa preziosa risorsa non solo in Italia, ma anche a livello internazionale.

La maggior parte delle prescrizioni inappropriate deriva dall'uso per intervento nutrizionale o per la correzione dell'ipoalbuminemia per sé (non associata a ipovolemia), che ancora oggi si registra in molte discipline mediche (ad esempio, chirurgia generale, medicina interna, geriatria, oncologia).

Di seguito sono riportate una serie di condizioni in cui l'utilizzo di albumina non è supportato da evidenze scientifiche:

- *ipoalbuminemia cronica*
- *malnutrizione (o comunque a scopo nutritivo)*
- *interventi di chirurgia generale (post-operatorio)*
- *cicatrizzazione delle ferite*
- *sindrome nefrosica (cronica)*
- *enteropatie protido-disperdenti e malassorbimento (non complicato)*
- *pancreatite acuta o cronica*
- *ischemia cerebrale.*

Bibliografia

[1] Erstad BL, Gales BJ, Rappaport WD. The use of albumin in clinical practice. Arch Intern Med 1991; 151:901-11

[2] Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. BMJ 1998 Jul; 317:235-40

[3] Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2001 Aug; 135:149-64

[4] 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 Oct

[5] 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 May; 350:2247-56

[6] Delaney AP, Dan A, McCaffrey J et al. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 2011 Feb; 39:386-91

[7] Caironi P, Tognoni G, Masson S et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. N Engl J Med 2014 Apr; 370:1412-21

[8] Xu JY, Chen QH, Xie JF et al. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials. Crit Care 2014 Dec;18:702

[9] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive care medicine - March 2017, Volume 43, Issue 3, pp 304–377

[10] Saffle JI, The phenomenon of "fluid creep" in acute burn resuscitation. J Burn Care Res. 2007 May-Jun;28(3):382-95

[11] Atiyeh BS, Dibo SA, Ibrahim AE, and Zgheib ER, Acute burn resuscitation and fluid creep: it is time for colloid rehabilitation. Ann Burns Fire Disasters. 2012 Jun 30; 25(2): 59–65

[12] Rogers AD, Karpelowsky JS, Argent A, Millar AJW, Rode H, Resuscitation in major burns: The problem of fluid creep. July 2009, Vol. 99, No. 7 SAMJ

[13] Lawrence A, Faraklas I, Watkins H, Allen A, Cochran A, Morris S, Saffle J, Colloid administration normalizes resuscitation ratio and ameliorates "fluid creep" J Burn Care Res. 2010 Jan-Feb;31(1):40-7. doi: 10.1097/BCR.0b013e3181cb8c72

[14] Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, oude Egbrink MGA, The endothelial glycocalyx: composition, functions and visualization. Pflugers Arch. 2007 Jun;454(3):345-59. Epub 2007 Jan 26

[15] Müller Dittrich MH, Brunow de Carvalho W, Lopes Lavado E, Evaluation of the "Early" Use of Albumin in Children with Extensive Burns: A Randomized Controlled Trial. Pediatr Crit Care Med. 2016 Jun;17(6):e280-6

[16] Russell JA, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery: meta-analysis of controlled trials. J Cardiothorac Vasc Anesth 2004 Aug; 18:429-37

[17] Karas PL, Goh SL, Dhital K. Is low serum albumin associated with post-operative complications in patients undergoing cardiac surgery?, Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2015 Dec;21(6):777-86

[18] Lee EH, Kim WJ, Kim JY, et al. Effect of exogenous albumin in the incidence of post-operative acute kidney injury in patients undergoing off-pump coronary artery by-pass surgery with a preoperative albumin level of less than 4.0 gdl. Anesthesiology 2016; 123: 1001-11

[19] 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 Oct; 20:771-93

[20] Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. J Clin Apher 2013 Jul; 28:145-284

[21] Vodret S, Bortolussi G, Schreuder AB et al. Albumin administration prevents neurological damage and death in a mouse model of severe neonatal hyperbilirubinemia. Sci Rep 2015 Nov; 5:16203

[22] Bañares R, Nevens F, Larsen FS Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. Hepatology 2013; 57:1153–1162

[23] Guo JL, Zhang DD, Zhao Y et al. Pharmacologic Interventions in Preventing Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Sci Rep 2016 Jan; 6:19093

Giugno 2017

FARMINDUSTRIA