

Nota 15

<p>- Albumina umana</p>	<p><i>La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- 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
-------------------------	--

Background

Il trattamento con albumina ha indicazioni non frequenti ed è spesso soggetto ad uso incongruo, sia in ospedale sia nella pratica extraospedaliera. Come documentato dalle evidenze riportate nel testo che segue, l'ipoalbuminemia di per sé non è un'indicazione all'infusione di albumina. L'uso di albumina o di altri colloidali in pazienti in condizioni critiche associate o no a ipovolemia non è preferibile all'uso di soluzioni di cristalloidi. Le soluzioni concentrate di albumina hanno specifiche indicazioni nella cirrosi, rappresentate dalla protezione della funzione renale post-paracentesi e nella peritonite batterica spontanea.

Evidenze disponibili

Secondo linee guida non recenti elaborate da una *Consensus Conference*, l'albumina può trovare indicazione in pazienti in condizioni critiche con ipovolemia, ustioni estese o ipoalbuminemia. Più recentemente sono state pubblicate 3 meta-analisi relative all'impiego terapeutico dell'albumina: non vi sono evidenze che l'albumina riduca la mortalità in pazienti in condizioni particolarmente critiche.

La prima e la seconda (quest'ultima è un aggiornamento della prima), rispettivamente di 23 e 32 *trial*, hanno esaminato gli effetti dell'albumina in pazienti in condizioni critiche e con ipovolemia, ustioni o ipoalbuminemia. La prima meta-analisi mostra una mortalità più alta nei pazienti trattati con albumina che in quelli trattati con soluzioni di cristalloidi sia nei pazienti con ipovolemia, che in quelli con ustioni o con ipoalbuminemia. I risultati della seconda metanalisi non mostrano evidenze tali per cui l'albumina, nella stessa tipologia di pazienti, possa ridurre la mortalità: secondo questo aggiornamento, nei pazienti con ustioni è confermato che l'uso di albumina possa aumentare il rischio di morte, mentre nei pazienti con ipovolemia o con ipoalbuminemia il rischio aumenta ma non è statisticamente significativo (RR = 1,01; IC 95%: 0,92 - 1,10 per gli ipovolemici e RR = 1,38; IC 95%: 0,94 - 2,03 per i pazienti con ipoalbuminemia).

I risultati della prima di queste due meta-analisi furono esaminati da un gruppo di esperti, riunito dal *Committee on Safety of Medicines* inglese, il quale concluse che non erano presenti sufficienti evidenze per ritirare l'albumina dal mercato, raccomandando tuttavia prudenza e, in particolare, la sorveglianza per eventuale sovraccarico circolatorio nell'eventuale uso dell'albumina in queste condizioni.

La terza meta-analisi ha esaminato separatamente i *trial* sull'uso di albumina in differenti condizioni. I risultati evidenziano che l'aumento del rischio di mortalità correlato all'uso di albumina in pazienti gravi è probabilmente basso; i dati mostrano una tendenza, anche se non significativa, all'aumento di mortalità dopo trattamento con albumina nei pazienti chirurgici o traumatizzati (RR = 1,12; IC 95%: 0,85-1,46), negli ustionati (RR = 1,76; IC 95%: 0,97-3,17), e nei pazienti con ipoalbuminemia (RR = 1,59; IC 95%: 0,91-2,78).

Risultati sovrapponibili di effetti sfavorevoli dell'albumina si ritrovano in altre due revisioni sistematiche, che esaminavano i *trial* sull'uso di albumina o di altri colloidali. Anche una recente metanalisi non ha evidenziato un minor rischio di morte associato all'uso di colloidali versus cristalloidi nei pazienti critici.

Di maggior interesse per la pratica extraospedaliera è l'eventuale impiego di albumina nella cirrosi e nelle sindromi nefrosiche. Nella cirrosi è generalmente ammesso, con qualche riserva, un effetto favorevole dell'albumina dopo paracentesi evacuativa; più recentemente è stato riportato un effetto favorevole significativo di quantità molto alte di albumina sulla mortalità nella peritonite batterica spontanea (SBP, dall'inglese *Spontaneous Bacterial Peritonitis*), che rappresenta una severa e frequente complicazione nei pazienti cirrotici con ascite. Limiti del *trial* sono la mancanza

di cecità, e di un dose finding che spieghi la scelta di dosi così elevate di albumina. In entrambi i casi l'effetto sembra mediato attraverso la protezione della funzione renale.

Uno schema di trattamento multifasico non usuale, studiato in un *trial*, ha mostrato un debole effetto favorevole di brevi cicli di albumina nei pazienti con grave ritenzione idrosalina non responsiva al trattamento diuretico; nello stesso *trial*, però, trattamenti prolungati non miglioravano la sopravvivenza né riducevano significativamente le complicanze. Nella meta-analisi di Wilkes e Navickis sono inclusi quattro *trial* sull'uso di albumina nella cirrosi, esaminati separatamente da quelli condotti in altra patologia. Fra i quattro *trial* sono compresi i due sopracitati. Il risultato della meta-analisi dei quattro *trial* non è significativo (RR = 0,93; IC 95%: 0,67-1,28); è significativo l'aumento di sopravvivenza nel *trial* condotto nella SBP, mentre il risultato puntiforme degli altri tre *trial* è sul versante dell'aumento di mortalità, con intervallo di confidenza che attraversa la linea di equivalenza. Un *trial* recente dimostrerebbe un aumento di sopravvivenza in pazienti trattati long term con infusioni (25g/settimana nel primo anno, 25g/ogni due settimane nel secondo anno). Tuttavia, i risultati negativi degli studi precedenti e riserve metodologiche di questo studio più recente (p. es: 10 anni per reclutare 100 pazienti consecutivi con cirrosi; sovrapposizione dei 10 anni di reclutamento con i 4 anni di reclutamento di un precedente *trial* dello stesso gruppo, senza che sia chiaro il rapporto fra i due *trial*; paracentesi non associate ad infusioni di albumina; analisi per protocol, senza indicazione di withdrawal o cambiamenti di gruppo; non cecità e non indicazione di cecità degli sperimentatori che hanno condotto le analisi suggeriscono di attendere altri *trial*. Una ulteriore linea di evidenza emerge dall'esame di revisioni non sistematiche e di trattati recenti, che non citano l'impiego dell'albumina come complemento alla terapia diuretica nella cirrosi ascitica; fra queste revisioni, l'aggiornamento al maggio 2000 delle linee guida dello *University Hospital Consortium* limiterebbe l'uso dell'albumina alle paracentesi evacuative e conclude che "l'uso dell'albumina senza paracentesi dovrebbe essere evitato".

Occasionalmente, l'uso dell'albumina può apparire logico nella sindrome nefrosica o nelle condizioni di malassorbimento o proteino-dispersione intestinale, in cui l'edema massivo è associato a ipovolemia clinicamente manifesta (ipotensione, tachicardia, oliguria).

Particolari avvertenze

Il plasma e i sostituti del plasma sono spesso usati in pazienti molto gravi, in condizioni instabili. Pertanto è necessario un controllo molto accurato e la terapia idratante ed elettrolitica dovrebbe essere di continuo aggiustata in base alle condizioni del paziente.

L'albumina non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

Bibliografia

1. Choi PT, et al. Crystalloids vs colloid in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999;27:200-10.
2. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled *trial*. *BMJ* 1998;317:235-40.
3. Gentilini P, 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.
4. Gines A, et al. Randomized *trial* comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated with paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002-10.
5. Gines P, et al. Ascites, hepatorenal syndrome, and spontaneous bacterial peritonitis: prevention and treatment. In: McDonald J, et al. Evidence-based gastroenterology and hepatology. BMJ Publ Group, eds. 1999:427-42.
6. Gines P, et al. Renal complications of liver disease. In: Schiff's diseases of the liver, 8th ed. Lippincott Williams et Wilkins, 1999.
7. Robert I, Alderson P, Bunn F, Chinnoch P, Ker K, Schierhout G. Colloid versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. In: *The Cochrane Library*, issue 4. Oxford: Update Software, 2004.
8. Romanelli RG et al. Long term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. *World J Gastroenterol* 2006;12:403-7.
9. Runyon BA. AASLD Practice Guidelines. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:264-72.
10. SAFE Study Investigators. 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;333:1044-1046.

11. 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.
12. Sola-Vera J, et al. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2003;**37**:1147-53.
13. 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**:403-9.
14. The Albumin Reviewers (Alderson P et al). Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, issue 4. Oxford: Update Software, 2004.
15. University Hospital Consortium Guidelines. Technology Assessment: albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. UHC Publications, Update May 2000, Oak Brook Illinois:35-9.
16. Vermeulen LC, 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**:373-9.
17. Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled *trials*. *Ann Intern Med* 2001;**135**:149-64.
18. Woodman R. Doctors advised to take special care with human albumin. *BMJ* 1999;**318**:1643.