



Stemma dell'Ospedale di S. Maria della Misericordia di Perugia

*Azienda Ospedaliera di Perugia*



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PERUGIA  
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

# **LINEE-GUIDA PER L'USO DELL'ALBUMINA IN OSPEDALE**

Ultima revisione aprile 2002  
Stampa maggio 2002  
A cura dell'Ufficio Qualità e Comunicazione

## **INDICE**

INTRODUZIONE

METODOLOGIA DI LAVORO

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI LAVORO

METODOLOGIA PER LA RICERCA DELLE EVIDENZE

CRITERI PER LA IDENTIFICAZIONE E SELEZIONE DELLE EVIDENZE VALIDE E RILEVANTI

AVVERTENZE

INDICAZIONI ALL'USO DELL'ALBUMINA IN OSPEDALE

MODULO DI RICHIESTA DELL'ALBUMINA

## **INTRODUZIONE**

Secondo la definizione ormai ritenuta classica (Institute of Medicine. Guidelines for clinical practice: from their development to use. Washington DC: National Academic Press, 1992) le linee guida sono "raccomandazioni di comportamento clinico prodotte da un gruppo di lavoro multidisciplinare e basate sulle migliori evidenze scientifiche, con lo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità assistenziali più appropriate in specifiche condizioni cliniche".

Questa linea guida per l'utilizzo dell'albumina in ospedale è stata prodotta da un gruppo di lavoro multidisciplinare costituito da professionisti medici di varie specialità (vedi elenco dei componenti il gruppo di lavoro) su commissione dell'Azienda Ospedale di Perugia.

## **METODOLOGIA DI LAVORO**

All'interno del gruppo di lavoro è stato individuato un gruppo di redazione che ha elaborato una bozza della linea guida sulla base della revisione della letteratura inclusa la valutazione di linee guida prodotte sull'argomento da organismi internazionali, aggiornata al settembre 2001. Le modalità seguite per la ricerca bibliografica delle evidenze scientifiche sono citate nel paragrafo "METODO PER LA RICERCA BIBLIOGRAFICA".

I lavori scientifici recuperati sono stati successivamente classificati secondo il livello di validità e rilevanza scientifica sulla base di criteri oggettivi che sono riportati nel paragrafo "CRITERI PER LA SELEZIONE DEI LAVORI SCIENTIFICI SECONDO IL LIVELLO DI VALIDITA' E DI EVIDENZA SCIENTIFICA". Sulla base di tali evidenze è stata elaborata una bozza di linea guida che è stata sottoposta al gruppo di lavoro.

Il gruppo si è riunito per esaminare la bozza in alcune sedute, durante le quali sono stati discussi aspetti specifici, e, dove necessario, effettuate le modifiche ritenute giustificate. Il documento opportunamente modificato è stato riesaminato e discusso in seduta plenaria, prima di essere licenziato. I livelli di evidenza su cui sono basate le indicazioni contenute in questa linea guida sono riportati nel paragrafo "CRITERI PER LA SELEZIONE DEI LAVORI SCIENTIFICI SECONDO IL LIVELLO DI VALIDITA' E DI EVIDENZA SCIENTIFICA".

Il gruppo di lavoro definirà le modalità ed i tempi dell'aggiornamento di tale linea guida.

## **COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI LAVORO**

.....

### **METODO PER LA RICERCA BIBLIOGRAFICA**

Ricerca su MedLine

Ricerca su banche dati di linee guida

Ricerca di revisioni sistematiche pertinenti pubblicate sulla Cochrane Library

Documenti forniti dai componenti il Gruppo di lavoro

### **CRITERI PER LA SELEZIONE DEI LAVORI SCIENTIFICI SECONDO IL LIVELLO DI VALIDITA' E DI EVIDENZA SCIENTIFICA**

Per graduare i livelli delle evidenze scientifiche è stata utilizzata la definizione proposta dalla U.S. AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research, 1992) e riportata di seguito.

**Livello di evidenza 1a** Evidenza ottenuta da metanalisi di studi clinici randomizzati.

**Livello di evidenza 1b** Evidenza ottenuta da almeno uno studio clinico randomizzato, controllato, di disegno adeguato e dimensioni tali da assicurare un basso rischio di risultati falsi positivi o falsi negativi.

**Livello di evidenza 2a** Evidenza ottenuta da almeno uno studio controllato e di disegno adeguato, ma non randomizzato.

**Livello di evidenza 2b** Evidenza ottenuta da almeno uno studio ben disegnato e quasi-sperimentale, non controllato, non randomizzato.

**Livello di evidenza 3.** Evidenza ottenuta da studi ben disegnati non sperimentali descrittivi, quali ad es. studi comparativi, di correlazione, caso-controllo.

**Livello di evidenza 4.** Evidenza ottenuta da rapporti di comitati di esperti, o opinioni e/o esperienze cliniche di esperti autorevoli nel campo.

## AVVERTENZE

Le raccomandazioni contenute in questa linee guida vanno intese come indirizzi di comportamento, non come protocolli fissi che debbono essere obbligatoriamente seguiti. Le evidenze scientifiche su cui tali raccomandazioni sono basate sono di livello variabile; in una scala decrescente di attendibilità scientifica, al livello 1a ci sono le evidenze di massima attendibilità con caratteristiche di rilevante valore scientifico, mentre al livello 4 appartengono le raccomandazioni frutto della opinione di professionisti esperti autorevoli nel campo.

Inoltre, le raccomandazioni della linea guida si applicano ad un paziente medio, non ad un singolo e specifico paziente; rimane compito e responsabilità del medico valutare l'appropriatezza di un determinato trattamento per un determinato paziente.

Le linee guida pertanto non possono sostituire in alcun modo né la valutazione clinica, né il bagaglio culturale, né l'esperienza professionale del medico né una corretta ed esauriente informazione del paziente né il suo consenso informato e cioè quanto in termini di prudenza, diligenza e perizia viene richiesto al medico nel trattamento dello specifico paziente.

Pertanto al medico curante rimane la responsabilità di verificare se le raccomandazioni formulate in tali linee guida risultino valide in relazione ai dati della letteratura, aggiornate in relazione al continuo avanzamento delle conoscenze medico-scientifiche, appropriate per le condizioni cliniche del paziente specifico. Sempre al medico curante spetta la responsabilità di verificare se le dosi e/o le modalità di somministrazione di farmaci o di altri presidi terapeutici che fossero indicati in tali linee guida siano corrette nonché appropriate in relazione alle condizioni cliniche del paziente specifico.

In sostanza si tiene a ribadire che le linee guida non sono per il medico norme da seguire né sono scriminanti della responsabilità professionale stante la normativa in atto, in cui l'operato del medico rimane gravato dal dovere di rispondere in termini di assoluta soggettività.

Inoltre le linee guida non possono essere utilizzate nei confronti di chiunque (medico, paziente, organizzazione sanitaria) per obbligare, autorizzare, o impedire la scelta di un trattamento.

Il gruppo che ha elaborato le linee guida declina pertanto ogni responsabilità per danni diretti o indiretti a persone o a cose che possano derivare dalla applicazione o dalla non applicazione delle raccomandazioni contenute in queste linee guida.

## **INDICAZIONI ALL'USO DELL'ALBUMINA IN OSPEDALE**

### **PERITONITE SPONTANEA BATTERICA**

**L'uso dell'albumina è indicato per il trattamento della peritonite spontanea batterica nei pazienti con cirrosi epatica, in quanto in grado di ridurre sia l'incidenza dell'insufficienza renale che la mortalità (livello di evidenza 1b).**

In effetti, uno studio controllato, randomizzato, in cieco singolo, condotto su 126 pazienti con cirrosi epatica e peritonite spontanea batterica ha evidenziato che la somministrazione di albumina in aggiunta alla terapia antibiotica ha comportato la riduzione statisticamente significativa di :

- incidenza di insufficienza renale (definita come incremento dei valori di azotemia e creatininemia al di sopra del 50% dei valori basali)
- mortalità durante il ricovero;
- mortalità a tre mesi.

La dose di albumina utilizzata era di 1.5 gr/kg di peso corporeo infusa ev entro le prime sei ore, seguita da una seconda dose di 1 gr/kg infusa ev al giorno 3.

## **PAZIENTI CRITICI**

**L'impiego di routine dell'albumina nei pazienti critici\* (critically ill patients) non è giustificato e va quindi riservato a situazioni particolari che vengono discusse più avanti.** (livello di evidenza 1a).

*\*La definizione di "pazienti critici" nelle metanalisi comprendeva le seguenti categorie di pazienti: ustioni, shock emorragico e maldistributivo, sottoposti ad interventi chirurgici maggiori (chirurgia oncologica, chirurgia vascolare, trapianto di fegato, cardiocirurgia), cirrosi con ascite, sindrome da distress respiratorio, sindrome da aumentata permeabilità capillare, neonati ad alto rischio (prematuro con ipoalbuminemia e iperbilirubinemia), traumi.*

**In effetti le evidenze disponibili provenienti da metanalisi di studi randomizzati circa l'uso di albumina in pazienti "critici" \* sono, almeno in parte, contrastanti. In ogni caso nessuna revisione sistematica evidenzia un aumento della sopravvivenza derivante dall'uso di albumina; addirittura alcune metanalisi evidenziano invece una riduzione della sopravvivenza nei pazienti trattati con albumina.** (livello di evidenza 1a)

Infatti, una revisione sistematica degli studi randomizzati e "quasi randomizzati" relativa all'uso dei colloidi versus i cristalloidi nei pazienti "critici", mostra che il rischio relativo di morte è significativamente maggiore nei pazienti trattati con albumina o frazioni di proteine plasmatiche (PPF) [RR"overall": 1.52 ( intervallo di confidenza 1.08-2.13); se si escludono i trials con dubbi nella cecità delle modalità di allocazione ai trattamenti il RR è di 1.34 ( intervallo di confidenza 0.95-1.89)]

Una seconda revisione sistematica degli studi randomizzati di comparazione tra uso di albumina /PPF versus uso di cristalloidi o versus trattamenti senza albumina/PPF, ha evidenziato un maggior rischio relativo di morte nel gruppo trattato con albumina.

Una terza revisione sistematica di trials randomizzati che hanno comparato la terapia con albumina versus la terapia con cristalloidi o versus il non uso di albumina o versus basse dosi di albumina, non ha invece evidenziato alcun effetto dell'albumina sulla mortalità.

I motivi per la non univocità dei risultati sono molteplici: in parte sono intrinseci agli studi clinici e in parte sono relati alla modalità di esecuzione delle metanalisi. Ad esempio, nelle varie metanalisi varia il numero ed i criteri di inclusione/esclusione degli studi identificati. Per ciò che riguarda i vari studi clinici, le fonti di eterogeneità possono essere costituite da differenze nel disegno (la cecità, il crossover, l'allocazione ai trattamenti), nel tipo degli end-points (mortalità, variazione dei parametri di laboratorio o funzionali di altro tipo) e nella loro misurazione, nel tipo di protocollo utilizzato per l'infusione e nelle dosi di albumina e nelle altre terapie di supporto.

**Esistono tuttavia delle indicazioni all'uso dell'albumina in condizioni particolari, basate sull'analisi dei dati di letteratura da parte di esperti internazionali e sul consensus ottenuto a seguito di un processo formale secondo il metodo Delphi. Di seguito si riportano le conclusioni di tale Consensus.** (Non è possibile pertanto indicare il livello di evidenza per le varie raccomandazioni).

## **SHOCK EMORRAGICO**

**L'albumina non è mai la terapia di prima scelta per correggere l'ipovolemia.**

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

I colloidi non proteici ## possono essere aggiunti ai cristalloidi se il sangue non è immediatamente disponibile.

Al fine di correggere l'ipovolemia l'albumina è indicata solo in presenza di almeno una delle seguenti condizioni:

- se è necessaria una restrizione di sodio;
- se i colloidi non proteici sono controindicati \*

### **SHOCK NON EMORRAGICO (MALDISTRIBUTIVO)**

L'albumina non è mai la terapia di prima scelta in caso di shock non emorragico.

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 dello shock settico l'efficacia dei colloidi non è dimostrata da studi clinici; tuttavia i colloidi 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 2 l di cristalloidi,

L'albumina può essere usata solo se sono controindicati i colloidi non proteici\*.

#### **LEGENDA**

# cristalloidi ( Sodio cloruro 0.45 %, 0.9%, 3%, 5%, S. glucosata 5%, Destrosio 2.5%, 5%, 10%, Miscele di Destrosio e NaCl, NaHCO<sub>3</sub> al 5%, Soluzione Ringer con o senza lattato).

## colloidi non proteici (Destrano 70, 75, 40, Idrossietilamido e i derivati della Gelatina quali Emagel, Gelplex, Eufusin).

\* Controindicazioni all'uso dei colloidi non proteici : precedenti reazioni da ipersensibilità, alterazioni dei parametri coagulativi, rischio di emorragia intracranica, insufficienza renale con oliguria e anuria.

### **USTIONI**

L'albumina non è mai la terapia di prima scelta entro le prime 24 ore.

La terapia di prima scelta entro le prime 24 ore è costituita dai cristalloidi #.

Le soluzioni di colloidi non proteici ## debbono essere associati ai cristalloidi # solo se sono presenti tutte le seguenti condizioni:

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

Solo se i colloidi non proteici sono controindicati \* può essere usata l'albumina.

## **PANCREATITE ACUTA**

L'uso dell'albumina è appropriato nel caso di pancreatite grave necrotizzante, mentre non è mai appropriato in caso di pancreatite non complicata.

## **CIRROSI E PARACENTESI**

L'albumina non deve essere impiegata dopo la paracentesi se vengono rimossi meno di 4 litri di liquidi;

L'albumina può essere indicata in caso di paracentesi di largo volume (maggiori di 4 litri di liquido ascitico) al dosaggio di 4-8 gr di albumina /litro di liquido ascitico rimosso.

Va tenuto presente che le indicazioni alle paracentesi con rimozione di largo volume sono poche (es. ascite refrattaria ai diuretici, ascite che provoca tensione addominale insopportabile).

## **SINDROME NEFROSICA**

L'uso dell'albumina per brevi periodi di tempo in associazione ai diuretici, dovrebbe essere riservato ai pazienti con grave ipoalbuminemia ( $< 2$  gr/dl ) che presentino segni di ipovolemia.

### **LEGENDA**

# cristalloidi ( Sodio cloruro 0.45 %, 0.9%, 3%, 5%, S. glucosata 5%, Destrosio 2.5%, 5%, 10%, Miscele di Destrosio e Nacl, NaHCO<sub>3</sub> al 5%, Soluzione Ringer con o senza lattato).

## colloidi non proteici (Destrano 70, 75, 40, Idrossietilamido e i derivati della Gelatina quali Emagel, Gelplex, Eufusin).

\* Controindicazioni all'uso dei colloidi non proteici : precedenti reazioni da ipersensibilità, alterazioni dei parametri coagulativi, rischio di emorragia intracranica, insufficienza renale con oliguria e anuria.

## **CARDIOCHIRURGIA**

I cristalloidi # dovrebbero essere considerati i liquidi di prima scelta per la soluzione di riempimento dei circuiti delle pompe nei bypass cardiopolmonari; l'uso dei collodi non proteici ## in associazione ai cristalloidi è preferibile nei casi in cui è estremamente importante evitare l'accumulo di liquido interstiziale polmonare.

Per l'espansione del volume nel postoperatorio i cristalloidi # rappresentano il trattamento di prima scelta, i colloidi non proteici ## quello di seconda scelta e l'albumina la terza scelta.

## **CONDIZIONI DI DENUTRIZIONE**

L'Albumina non dovrebbe essere usata nei pz che richiedono un intervento nutrizionale.

In caso di concomitanza di diarrea e intolleranza alla nutrizione enterale può essere somministrata l'albumina ma solo se vi sono tutte le seguenti condizioni :



- **diarrea con perdita di massa di liquidi (es: > 2 litri/ die);**
- **albumina sierica inferiore ai 2 gr/dl;**
- **diarrea persistente nonostante terapia con peptidi a catena corta e formulazioni di minerali;**
- **nessuna altra causa che giustifichi la diarrea.**

## **PLASMAFERESI**

**L'uso dell'albumina in associazione con grandi volumi di plasma exchange (> 20 ml/kg in una seduta, o >20 mL/kg per settimana in più sedute) è appropriato.**

I cristalloidi e le combinazioni di albumina e cristalloidi dovrebbero essere considerate come alternative costo/efficacia per plasmateresi di piccolo volume.

## **MANIPOLAZIONE E CRIOPRESERVAZIONE DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE**

### **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.**

I cristalloidi e i colloidi non proteici non legano la bilirubina e non possono essere considerati sostituti dell'albumina.

#### **LEGENDA**

**# cristalloidi** ( Sodio cloruro 0.45 %, 0.9%, 3%, 5%, S. glucosata 5%, Destrosio 2.5%, 5%, 10%, Miscele di Destrosio e Nacl, NaHCO<sub>3</sub> al 5%, Soluzione Ringer con o senza lattato).

**## colloid non proteici** (Destrano 70, 75, 40, Idrossietilamido e i derivati della Gelatina quali Emagel, Gelplex, Eufusin).

**\* Controindicazioni all'uso dei colloid non proteici** : precedenti reazioni da ipersensibilità, alterazioni dei parametri coagulativi, rischio di emorragia intracranica, insufficienza renale con oliguria e anuria.

## **CONSENSO INFORMATO**

**E' necessario richiedere il consenso informato ai pazienti come del resto 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. 19 del D.M. 15.1.1991  
“Criteri di protezione del ricevente”.

L'albumina è un emoderivato e pertanto, nonostante venga testata per HbsAg, anti-HCV e anti-HIV e pastorizzata a 60°C per 10 ore, non è possibile escludere in maniera assoluta la possibilità di trasmissione di agenti virali e, almeno teoricamente, non può essere esclusa la possibilità di trasmissione della malattia di Creutzfeldt Jacob.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bunn F, Alderson P, Hawkins V. Colloid solutions for fluid resuscitation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 3, 2001. Oxford: Update Software.
2. Alderson P, Schierhout G, Roberts I, Bunn F. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 3, 2001. Oxford: Update Software.
3. The Albumin Reviewers (Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li Wan Po A, Li L, Roberts I, Schierhout G). Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 3, 2001. Oxford: Update Software.
4. Wilkes M.M., Navickis R.J. patient survival after human albumin administration. Metanalysis of randomized controlled trials. *Ann. Int. Med.* 2001; 135: 149-164.
5. The University Hospital Guidelines for the Use of Albumin, Non Protein Colloid, and Crystalloid Solutions. A Paradigm for Consensus. *Arch. Intern.Med.* 1995; 155: 373-379.
6. Sort P., Navasa M., Arroyo V., et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *New Engl. J. Med.* 1999; 341: 403-409.

MODULO DI RICHIESTA PER L'ALBUMINA

Reparto: \_\_\_\_\_ Centro di costo: \_\_\_\_\_

Cognome paz: \_\_\_\_\_ Nome paz: \_\_\_\_\_ Data di nascita \_\_/\_\_/\_\_/

Malattia/e : \_\_\_\_\_

**MOTIVO DELLA RICHIESTA:** (barrare l'indicazione)

- PERITONITE BATTERICA SPONTANEA
- SHOCK EMORRAGICO SOLO SE CONCOMITA UNA DELLE SEGUENTI CONDIZIONI (barrare quale delle due):
  - se i colloidali non proteici sono controindicati \*
  - se è necessaria una restrizione di sodio;
- USTIONI, SOLO SE SONO PRESENTI TUTTE LE SEGUENTI CONDIZIONI :
  - Dopo le prime 24 ore;
  - Ustioni > 50% superficie corporea;
  - Inefficacia dei cristalloidi nel correggere l'ipovolemia;
  - Controindicazioni all'uso dei colloidali.
- PARACENTESI DI LARGO VOLUME ( RIMOZIONE > 4 LITRI DI LIQUIDO ASCITICO) IN PAZIENTE CON ASCITE NON RESPONSIVA ALLA TERAPIA DIURETICA
- SINDROME NEFROSICA IN PAZIENTI CON ALBUMINEMIA < 2 g/dl E SEGNI DI IPOVOLEMIA indicare il valore dell'albuminemia (g/dL) : .....
- PANCREATITE NECROTIZZANTE GRAVE
- PLASMAFERESI
- MANIPOLAZIONE E CRIOPRESERVAZIONE DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

ALTRO (indicare in dettaglio la motivazione) .....  
.....

“La trasfusione di emocomponenti e di emoderivati costituisce una pratica terapeutica non esente da rischi: necessita pertanto del consenso informato del ricevente” Art. 19 del D.M. 15.1.1991 “Criteri di protezione del ricevente”.

E' STATO RICHIESTO IL CONSENSO INFORMATO ? SI

Altre indicazioni più rare all'uso dell'albumina sono riportate nella linea guida; si ricorda che l'albumina non trova indicazione come supporto nutrizionale o per correggere un'ipoalbuminemia cronica se non sussistono le condizioni cliniche sopraindicate (nota Cuf Gazzetta Ufficiale n. 239 del 13.10.98).

N° flaconi richiesti: \_\_\_\_\_ Posologia giornaliera prevista (flac/die): \_\_\_\_\_

Data inizio trattamento: \_\_/\_\_/\_\_/ Durata prevista del trattamento (giorni): \_\_\_\_\_

Nome del medico prescrittore (stampatello) \_\_\_\_\_

Firma del medico prescrittore \_\_\_\_\_ Data richiesta \_\_/\_\_/\_\_/

DA COMPILARE A CURA DEL FARMACISTA: Numero del/dei lotti \_\_\_\_\_

Il numero dei lotti va riportato nella scheda trasfusionale di emoderivati (analogamente a quanto viene fatto per le trasfusioni di GRC o Piastrine).