



adottata dal DIRETTORE GENERALE in data 7 DIC. 2016

Oggetto: Adozione linee guida buon uso del sangue e raccomandazioni uso appropriato dell'albumina

Publicata all'Albo Pretorio dell'Azienda a partire dal 9 DIC. 2016 per 15 giorni consecutivi e posta a disposizione per la consultazione.

Il Direttore Amministrativo

Il Direttore Generale Dott.ssa Graziella Pintus
coadiuvato da
Direttore Amministrativo Dott.ssa Laura Balata
Direttore Sanitario Dott. Vinicio Atzeni

Su proposta della Direzione Sanitaria Aziendale

- PREMESSO** che in data 07.11.2016 si è riunito il Comitato Buon Uso del sangue, istituito e modificato con le deliberazioni n. 605 del 01.04.1997, n. 601 del 26.03.2004, n. 1049 del 06.06.2008, n. 1787 del 14.10.2015 e 1968 del 11.11.2015;
- VISTE** le linee guida per il buon uso del sangue (Allegato A) e le raccomandazioni per l'uso appropriato dell'albumina (Allegato B) illustrate in tale data ai presenti all'incontro;
- CONSIDERATO** che tutti i componenti del Comitato Buon uso del Sangue hanno espresso parere favorevole all'adozione di tali documenti;
- RITENUTO** pertanto di dover procedere all'adozione le linee guida per il buon uso del sangue (Allegato A) e le raccomandazioni per l'uso appropriato dell'albumina (Allegato B);
- CON** il parere favorevole del Direttore Amministrativo nonché del Direttore Sanitario

DELIBERA

Per i motivi indicati in premessa:

- 1) di adottare le linee guida per il buon uso del sangue e le raccomandazioni per l'uso appropriato dell'albumina;
- 2) di trasmettere copia della presente deliberazione alle Direzioni Mediche dei PP.OO. afferenti all'AOB al fine di diffonderlo a tutte le strutture;
- 3) di provvedere alla pubblicazione dei documenti sul sito aziendale.

Il Direttore Amministrativo

Dr.ssa Laura Balata

Il Direttore Sanitario

Dr. Vinicio Atzeni

Il Direttore Generale

Dr.ssa Graziella Pintus



AO Brotzu

Struttura Complessa
Servizio di Immunoematologia e Centro Trasfusionale
Direttore Dott. Mario PaniSistema Sanitario
Regione Sardegna

Dipartimento Servizi

LINEE GUIDA PER IL BUON USO DEL SANGUE

Introduzione

Scopo delle seguenti linee guida è ottimizzare la gestione degli emocomponenti, dal momento della loro richiesta a quello del loro utilizzo, al fine di limitarne strettamente l'uso a quelle situazioni cliniche in cui la trasfusione sia effettivamente necessaria ed il rischio giustificato dal miglioramento delle condizioni cliniche del paziente.

Il medico che prescrive una trasfusione di emocomponenti ha il dovere verso i donatori di sangue di assicurare che la loro donazione sia stata usata in maniera appropriata e verso i pazienti di assicurarsi che il beneficio sia superiore ai possibili rischi. E' importante ricordare che la terapia trasfusionale trova indicazione, come evidenziato dalla necessità del consenso informato scritto da parte del paziente, solo come atto terapeutico di estrema necessità qualora sia in pericolo la vita del paziente.

Premesso cio' appare evidente che ogni richiesta di emocomponenti deve essere preceduta da un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio per il paziente, dalla consapevolezza del rischio intrinseco ad ogni atto trasfusionale e che si tratta di un atto terapeutico necessario per salvaguardare la vita del paziente.

INDICAZIONI ALL'USO DEGLI EMOCOMPONENTI

Una richiesta di emocomponenti DEVE sempre essere preceduta dalle seguenti valutazioni:

- che miglioramento mi aspetto di ottenere nella condizione clinica del paziente?
 - posso ridurre le perdite ematiche così da ridurre il fabbisogno trasfusionale?
 - vi è qualche altro trattamento che dovrei considerare prima della trasfusione?
 - quali sono le indicazioni del Trasfusionale per la trasfusione di QUESTO paziente?
 - qual è il rischio di trasmettere una malattia infettiva attraverso la trasfusione?
- Ricordare che il rischio di una complicazione non infettiva è probabilmente più alto di quello infettivo.**
- il beneficio della trasfusione compensa il rischio in QUESTO paziente?
 - sarà il paziente seguito durante la trasfusione da personale esperto in grado di rispondere immediatamente ad un'eventuale reazione trasfusionale acuta?
 - ho registrato la mia decisione di trasfondere il paziente e le relative ragioni nella cartella del paziente e ho compilato correttamente la richiesta?
 - ho informato chiaramente il paziente sui benefici e rischi della trasfusione nel suo caso particolare e ne ho avuto consenso informato scritto?



AO Brotzu

Struttura Complessa
Servizio di Immunoematologia e Centro Trasfusionale
Direttore Dott. Mario Pani



Sistema Sanitario
Regione Sardegna

Dipartimento Servizi

I GLOBULI ROSSI

Sono indicati *per incrementare l'apporto di ossigeno ai tessuti* nelle seguenti condizioni:

- anemie croniche con Hb < 7g/dl o Ht < 21%
- Hb < 8 g/dl o < 24%
- Hb < 9 g/dl in paziente in programma per intervento
- Hc < 10 g/dl in paziente sintomatico per anemia in cardiopatia e/o pneumopatia
- Sanguinamento in atto con perdita >30% del volume ematico
- Sanguinamento con Hb < 9 g/dl
- Neonati con Hb < 13 g/dl
- Protocolli di regime iper- o super-trasfusionale nella talassemia
- Exsanguinotrasfusione.

Il **valore soglia di Hb** che giustifica la trasfusione di globuli rossi del paziente adulto è di circa 8 G/dl in tutti i casi ad eccezione di quelli che presentano marcata diminuzione della ossigenazione tissutale (anormalità della funzione cardiocircolatoria, respiratoria etc.). In tal caso la soglia potrà essere innalzata sino a 9-10 g/dl a seconda delle condizioni cliniche del paziente.

Non esiste indicazione alla trasfusione quando l'Hb sia superiore a 10 g/dl.

Nel paziente stabilizzato con anemia cronica il valore soglia viene considerato 7 g/dl.

Si ricorda che un'unità di globuli rossi concentrati incrementa in media il valore di emoglobina di 1 g/dl o l'ematocrito del 3% e che la capacità di trasporto di ossigeno delle emazie trasfuse è massima dopo alcune ore, tempo necessario alle emazie per riacquistare la massima efficienza metabolica dopo il periodo di conservazione.

Non sono indicati:

- per espandere il volume ematico
- in caso di carenza marziale e/o vitaminica in condizioni cliniche stabili.

Complicazioni possibili:

- reazione emolitica
- reazione febbrile non emolitica
- allo immunizzazione verso antigeni eritrocitari
- infezione da batteri, virus (HBV, HCV, HIV), parassiti (malaria, babesiosi, tripanosomiasi)
- reazioni allergiche, soprattutto in caso di con deficit di IgA
- TRALI (ARDS di tipo post-trasfusionale)
- tossicità da citrato, ipercaliemia, ipocalcemia
- da leucociti contaminati (poco probabile data la leucodepletazione)
- alloimmunizzazione verso antigeni HLA di classe I (refrattarietà alla trasfusione piastrinica, reazione febbrile non emolitica)
- formazione di citochine: reazione febbrile non emolitica
- trasmissione di Cytomegalovirus (CMV)
- Graft versus host disease (GVHD).



AO Brotzu

Struttura Complessa
 Servizio di Immunoematologia e Centro Trasfusionale
 Direttore Dott. Mario Pani



Sistema Sanitario
 Regione Sardegna

Dipartimento Servizi

GLOBULI ROSSI LEUCODEPLETI

Sono indicati:

- prevenzione delle reazioni febbrili non emolitiche
- prevenzione della trasmissione di CMV
- riduzione dell'immunizzazione primaria contro antigeni leucocitari causa della refrattarietà alla trasfusione piastrinica.

Le unità di globuli rossi concentrati del nostro Servizio saranno dal 1 Luglio 2016 tutte **leucodeplete**.

GLOBULI ROSSI IRRADIATI

Sono indicati:

-Prevenzione della graft versus host disease da trasfusione:

- pazienti sottoposti a chemioterapia ad alte dosi con re infusione di PBSC da 7 giorni prima della raccolta delle cellule staminali sino a 3 mesi dal trapianto (6 mesi se sottoposti a total body irradiation)
- pazienti affetti da linfoma di Hodgkin
- pazienti in trattamento con fludarabina ed analoghi nucleosidici quali clorodesossadenosina e desossicoformicina, per almeno 1 anno dalla fine del trattamento
- pazienti in condizionamento per trapianto midollare allogenico
- pazienti gravemente immunodepressi quali i neonati prematuri
- nella trasfusione intrauterina
- nella trasfusione di emocomponenti da familiare.

GLOBULI ROSSI LAVATI

Sono indicati:

- prevenzione delle reazioni allergiche da costituenti plasmatici

IL PLASMA FRESCO CONGELATO

E' indicato:

- nel trattamento dell'emorragia o nel pre-intervento chirurgico quando l'INR e/o la ratio del PTT siano uguali o superiore a 1.4
- nei deficit congeniti o acquisiti di singoli fattori della coagulazione in presenza di emorragie quando non si possono utilizzare i concentrati degli specifici fattori
- nella fase acuta della coagulazione intravascolare disseminata
- nel trattamento della della microangiopatia trombotica (TTP HUS)
- come antagonista degli anticoagulanti orali in presenza di manifestazioni emorragiche



AO Brotzu

Struttura Complessa
 Servizio di Immunoematologia e Centro Trasfusionale
 Direttore Dott. Mario Pani



Sistema Sanitario
 Regione Sardegna

Dipartimento Servizi

- trasfusioni massive in presenza di PT e/o PTT alterati
- plasmaexchange
- exsanguinotrasfusione

Non è indicato:

- per espandere il volume plasmatico
- come apporto nutritivo
- nei deficit congeniti o acquisiti della coagulazione non accompagnati da emorragia
- nelle epatopatie croniche a scopo emostatico, se non sono state messe in atto misure di contenimento dell'emorragia

Complicazioni possibili

Da leucociti contaminanti (poco probabile dato il ridotto contenuto di leucociti e il congelamento):

1. Alloimmunizzazione verso antigeni HLA di classe I (refrattarietà alla trasfusione piastrinica, reazione febbrile non emolitica)
2. Formazione di citochine: reazione febbrile non emolitica
3. Trasmissione di citomegalovirus (CMV)
4. Graft versus host disease (GVHD)

Da emazie contaminanti:

1. Alloimmunizzazione Rh o altri antigenieritrocitari.
2. Infezione parassitica (malaria, babesiosi)

Da plasma:

1. Infezione da batteri, virus (HBV, HCV, HIV), parassiti (Tripanosoma cruzi)
2. Reazioni allergiche, soprattutto in caso di deficit di IgA
3. Emolisi nel ricevente dovuta ad anticorpi ABO

LE PIASTRINOAFERESI E POOL DI BUFFY COAT

Sono indicate:

- Profilassi delle emorragie nei pazienti medici stabili con piastrine $< 10.000/\mu\text{L}$
- Terapia dell'emorragia nei pazienti medici con piastrine $< 20.000/\mu\text{L}$
- Profilassi dell'emorragia nei pazienti chirurgici con piastrine $> 50.000/\mu\text{L}$
- Profilassi dell'emorragia nei pazienti chirurgici con piastrine $> 50.000/\mu\text{L}$ in neurochirurgia, procedure a cielo coperto, campi operatori altamente vascolarizzati

Sanguinamento in atto con tempo di emorragia > 15 minuti non dovuto ad uremia o terapia antiaggregante.

Per i pazienti affetti da patologie di tipo medico in condizioni stabili e senza complicazioni il valore soglia è di $10.000/\mu\text{L}$. In presenza di sanguinamento (che talora essendo



AO Brotzu

Struttura Complessa
 Servizio di Immunoematologia e Centro Trasfusionale
 Direttore Dott. Mario Pani



Sistema Sanitario
 Regione Sardegna

Dipartimento Servizi

inapparente va attivamente indagato, ad esempio con la ricerca del sangue nelle feci e urine), di conteggio piastrinico rapidamente decrescente, febbre, infezione, anomalie della coagulazione e in corso di chemioterapia è consigliabile trattare il paziente se il conteggio piastrinico scende al di sotto delle 20.000/ μL . Livelli di soglia superiori sono indicati solo in casi particolari.

Per i pazienti chirurgici il valore soglia è 50.000/ μL . Se il conteggio è compreso tra 50.000 e 100.000/ μL la trasfusione di piastrine è indicata solo in condizioni particolari (procedure a cielo coperto, neurochirurgia, campi operatori altamente vascolarizzati).

Non sono indicate:

- nelle piastrinopenie da eccessiva distruzione (porpora trombocitopenia idiopatica, porpora trombotica trombocitopenia, sindrome uremica-emolitica, coagulazione intravascolare disseminata)
- nella circolazione extracorporea a scopo profilattico come profilassi se il conteggio è superiore alle 10.000/ μL e il paziente è in condizioni stabili.

Complicazioni possibili

Da leucociti contaminanti (poco probabile dato le unità sono tutte leucodeplete ed irradiate) Alloimmunizzazione verso antigeni HLA di classe I (refrattarietà alla trasfusione piastrinica, reazione febbrile non emolitica).

Formazione di citochine: reazione febbrile non emolitica.

Trasmissione di Cytomegalovirus (CMV).

Graft versus host disease (GVHD).

Da emazie contaminanti

Alloimmunizzazione Rh o altri antigeni eritrocitari

Infezione parassitica (malaria, babesiosi)

Da plasma

Infezione da batteri, virus (HBV,HCV,HIV), parassiti (Trypanosoma cruzi)

Reazioni allergiche, soprattutto in pazienti con deficit di IgA

Emolisi nel ricevente dovuta ad anticorpi ABO

Dalle piastrine stesse

Formazione di alloanticorpi contro antigeni piastrino-specifici.

PIASTRINOAFERESI LEUCODEPLETE E POOL DI BAFFY COAT

Sono indicate:

- prevenzione delle reazioni febbrili non emolitiche
- prevenzione della trasmissione di CMV
- riduzione dell'immunizzazione primaria contro antigeni leucocitari causa della refrattarietà alla trasfusione piastrinica

NB: Le piastrinoaferesi del nostro Servizio sono tutte leucodeplete dal 01/07/2016 e lo saranno anche i pool di bafy coat.



AO Brotzu

Struttura Complessa
 Servizio di Immunoematologia e Centro Trasfusionale
 Direttore Dott. Mario Pani



Sistema Sanitario
 Regione Sardegna

Dipartimento Servizi

PIASTRINOAFERESI IRRADIATE

Sono indicate:

-Prevenzione della graft versus host disease da trasfusione:

- pazienti sottoposti a chemioterapia ad alte dosi con re infusione di PBSC da 7 giorni prima della raccolta delle cellule staminali sino a 3 mesi dal trapianto (6 mesi se sottoposti a total body irradiation)
- pazienti affetti da linfoma di Hodgkin
- pazienti in trattamento con fludarabina ed analoghi nucleosidici quali clorodesossadenosina e desossicoformicina, per almeno 1 anno dalla fine del trattamento
- pazienti in condizionamento per trapianto midollare allogenico
- pazienti gravemente immunodepressi quali i neonati prematuri
- nella trasfusione intrauterina
- nella trasfusione di emocomponenti da familiare.

PIASTRINOAFERESI LAVATE

Sono indicate:

- prevenzione delle reazioni allergiche da costituenti plasmatici.

LE SOLUZIONI DI ALBUMINA

Sono indicate:

- per elevare la pressione oncotica quando il suo trattamento sia transitorio e di identità tale da determinare anasarca e/o ipotensione acuta.
- Come plasma expanders quando l'uso dei plasma expanders artificiali non sia indicato
- Nel trattamento dell'ittero neonatale grave
- Postparacentesi quando siano stati drenati più di 4 litri di ascite (alla dose di 4gdi albumina per litro di ascite)
- Plasma Exchange

Non sono indicate:

- quando l'albuminemia sia superiore a 25g/dl
- a scopo nutritivo
- nelle ipoalbuminemie croniche da perdita o ridotta produzione, in assenza di edemi o ipotensione acuta
- nelle prime 24 ore dopo un'ustione
- per accelerare la guarigione delle ferite
- per mobilitare l'ascite.



RACCOMANDAZIONI PER L'USO APPROPRIATO DELL'ALBUMINA

a cura del Comitato del Buon Uso del Sangue

novembre 2016



Introduzione

Il trattamento con albumina ha indicazioni non frequenti benché sia di impiego comune in numerose discipline mediche ed è spesso soggetto ad uso incongruo, dipendente più da consuetudini che da prove di efficacia clinica.

Come documentato dalle evidenze, l'ipoalbuminemia di per sé non è un'indicazione all'infusione di albumina. Inoltre 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.

In considerazione della disponibilità limitata dei plasmaderivati, della crescente domanda, dei costi di produzione, occorre garantire l'uso appropriato, conforme alle linee guida, basate sulle evidenze scientifiche di efficacia e sul rapporto costo-beneficio, e gestire la domanda in base a un sistema di priorità che tenga conto delle indicazioni cliniche appropriate e della disponibilità di un trattamento alternativo.

L'elaborazione di raccomandazioni costituisce uno dei più validi approcci esistenti per contribuire a ridurre forme di inappropriatezza, migliorare le prestazioni sanitarie sotto il profilo del miglior rapporto costi/benefici, migliorare lo stato di salute dei cittadini.

Il Comitato del Buon Uso del Sangue ha ritenuto opportuno pertanto elaborare, sulla base delle recenti linee guida¹⁻³, delle raccomandazioni sull'uso appropriato dell'albumina, a supporto della pratica clinica, individuando indicazioni appropriate, per le quali esiste un consenso pressoché unanime, indicazioni occasionalmente appropriate, con evidenze limitate o inconclusive, e indicazioni inappropriate.

INDICAZIONI PER LE QUALI L'USO DELL'ALBUMINA È CONSIDERATO APPROPRIATO.

CIRROSI EPATICA

Ascite non responsiva al trattamento con i diuretici

L'ascite è una delle più frequenti complicanze della cirrosi di cui viene colpito più del 50% dei pazienti entro 10 anni dalla diagnosi.

L'impiego dell'albumina nei pazienti cirrotici con ascite refrattaria ai diuretici è previsto dalla Nota 15, sulla base di risultati di due studi italiani^{4,5}, che documentano un aumento della risposta ai diuretici, una riduzione delle recidive di ascite e una diminuzione dei tempi di ricovero.

Sebbene non vi siano studi che dimostrano un vantaggio nella somministrazione a lungo termine di albumina in pazienti ascitici con ipoalbuminemia cronica non sottoposti a paracentesi vi è ampio consenso⁶ tra i clinici che nei pazienti con ascite non responsiva ai diuretici anche in assenza di paracentesi la somministrazione di albumina porta ad un miglioramento delle condizioni generali, del benessere, nonché ad una diminuzione di tempi di ricovero. In questo caso la somministrazione di 12,5 g/die di albumina sembra indicare una più favorevole gestione del paziente⁴, migliorando la risposta diuretica e prevenendo le complicanze relative al trattamento favorendo il passaggio del liquido dallo spazio peritoneale a quello vascolare⁷.



Uno studio clinico in aperto, multicentrico, randomizzato, senza fini di lucro attualmente in corso in Italia, sta confrontando l'efficacia della somministrazione settimanale a lungo termine dell'albumina (40 g due volte la settimana per le prime due settimane e 40 g una volta la settimana per un massimo di 18 mesi indipendentemente dal livello di albumina sierica) in 420 pazienti con cirrosi e ascite non complicata, che ricevono all'inclusione almeno 200 mg al giorno di un farmaco antialdosteronico e 25 mg di furosemide al giorno (studio ANSWER). I risultati preliminari su 386 pazienti sono stati recentemente presentati in forma di abstract, mostrando che i pazienti trattati con diuretici e albumina hanno richiesto significativamente meno paracentesi e hanno avuto una minore incidenza di ascite refrattaria, come pure di peritonite batterica spontanea, insufficienza renale e encefalopatia epatica⁸.

I pazienti che possono trarre beneficio dal trattamento, sono soprattutto quelli in condizioni cliniche più precarie, con ipovolemia e ascite scarsamente responsiva ai diuretici.

Ascite e paracentesi di grandi volumi (> 5 L di liquido ascitico)

La paracentesi evacuativa è considerata il trattamento di scelta nei soggetti con ascite tesa o refrattaria e l'utilizzo di *plasma expanders* è ampiamente utilizzato e approvato⁹⁻¹⁰.

Dopo paracentesi di grandi volumi di liquido ascitico, l'infusione di albumina (4-8 g per litro di liquido rimosso) si è dimostrata significativamente più efficace di altri espansori plasmatici, quali ad esempio il destrano¹¹, con un'incidenza significativamente più bassa di disfunzione circolatoria post-paracentesi. Il beneficio è risultato limitato ai pazienti con rimozione di oltre 5 L di liquido ascitico⁹. Una metanalisi ha dimostrato anche un vantaggio sulla sopravvivenza¹².

Se però la quantità di liquido ascitico rimosso è minore a 5 litri l'infusione di cristalloidi rappresenta la scelta corretta.

Peritonite batterica spontanea

La peritonite batterica spontanea rappresenta la complicanza più comune e grave della cirrosi ascitica e si verifica nel 20-30% dei casi e rappresenta un elevato rischio di mortalità. È caratterizzata da infezione del liquido ascitico e la sua complicanza più terribile è l'insorgenza della sindrome epato-renale. In una metanalisi di quattro studi controllati (per un totale di 288 pazienti), l'infusione di albumina (1,5 g/kg alla diagnosi e 1 g/kg al 3° giorno) in aggiunta alla somministrazione di antibiotici è stata associata ad una riduzione significativa dell'incidenza dell'insufficienza renale e della mortalità in pazienti con peritonite batterica spontanea¹³.

Sindrome epatorenale

La sindrome epato-renale è una condizione clinica che si sviluppa in pazienti con epatopatia cronica, insufficienza epatica in stadio avanzato e ipertensione portale ed è caratterizzata da alterata funzionalità renale, marcate alterazioni della funzione arteriosa dell'attività dei sistemi vasoattivi endogeni. Circa il 10% dei pazienti con cirrosi ed ascite sviluppa la sindrome epato-renale.

La somministrazione di soluzioni di albumina umana associata a vasocostrittori consente in più del 70% dei casi di controllare e rendere reversibile la sindrome epato-renale¹⁴. I dati di letteratura indicano che l'associazione dell'albumina (1° giorno 1g/Kg, dal 6° al 16° giorno 20-40 g/die) alla Terlipressina (1 mg/4-6 h, da incrementare max 2 mg/4-6 h) è più efficace della somministrazione del solo vasocostrittore in termini di diminuzione dei valori di creatinina sierica, di aumento della pressione arteriosa e soppressione dell'attivazione del sistema renina-angiotensina¹⁵.



La diagnosi della sindrome epatorenale è di esclusione. Oltre ad escludere cause organiche, la diagnosi è basata sulla mancanza di risposta all'espansione del volume al fine di differenziare la sindrome epatorenale da altre forme di insufficienza renale funzionale. Deve essere somministrata 1g/Kg/die di Albumina per 2 giorni consecutivi¹.

PLASMAFERESI TERAPEUTICA

L'albumina ha un'indicazione prioritaria rispetto a cristalloidi e colloidi sintetici nella plasmateresi quando la procedura di *plasma-exchange* riguarda grandi volumi di plasma (> 20 ml/kg in una seduta o > 20 ml/Kg per settimana in più sedute)¹⁶.

Le soluzioni di cristalloidi o l'associazione di queste con albumina vanno considerate come alternative giustificate, sulla base del rapporto costo/efficacia, quando i volumi di plasma scambiati siano più piccoli¹⁷.

Lo standard per l'afesi terapeutica è l'albumina al 5% con o senza soluzione salina.

INDICAZIONI PER LE QUALI L'USO DELL'ALBUMINA È CONSIDERATO OCCASIONALMENTE APPROPRIATO.

Sindrome nefrosica

Nei pazienti con sindrome nefrosica non grave il trattamento con albumina dovrebbe essere evitato. L'infusione a breve termine di Albumina può essere appropriato nei pazienti con grave ritenzione idrosalina non responsiva a diuretici, con albuminemia minore di 2g/dL, ipovolemia, e/o edema periferico o polmonare grave, e/o insufficienza renale acuta¹⁸.

Interventi di chirurgia maggiore

Le soluzioni di cristalloidi sono raccomandate per il controllo della volemia in soggetti che vengono sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore quali per esempio le resezioni che interessino più del 40% del fegato ed ampie resezioni intestinali¹⁹⁻²¹. È necessario usare l'albumina solo quando i colloidi sintetici sono controindicati o l'utilizzo dei colloidi sintetici ad adeguato dosaggio è risultato inefficace, nel trattamento del versamento ascitico post operatorio nel paziente epatopatico cronico o con insufficienza renale postoperatoria nei casi in cui sia indicata una restrizione dell'apporto di sodio, nella gestione dell'insufficienza epatica acuta postoperatoria con ipoalbuminemia persistente. Per qualunque altro tipo di intervento, l'uso immediato dell'albumina nel post-operatorio è sempre sconsigliato.

Shock ipovolemico (emorragico e non emorragico)

Nei pazienti con ipovolemia severa o shock ipovolemico (ipovolemia severa e ipotensione) è indicato il rapido rimpiazzo volemico. Il ritardo nella terapia può portare a lesioni ischemiche, shock irreversibile e insufficienza multiorgano. Non sono disponibili dati convincenti a supporto dell'impiego routinario di soluzioni di colloidi (inclusa l'albumina) nella gestione dell'ipovolemia severa e i cristalloidi sono la prima scelta^{22,23}.

Nello studio SAFE^{24,25}, in un sottogruppo di 1218 pazienti con sepsi grave, l'analisi multivariata ha rilevato che quelli trattati con albumina hanno avuto un minor rischio di morte a 28 giorni rispetto a quelli trattati con soluzione salina. Inoltre una metanalisi che ha confrontato l'albumina e i cristalloidi nei pazienti settici ha mostrato un effetto benefico sulla sopravvivenza²⁶. Questo risultato positivo è stato recentemente messo in



discussione dai risultati di un trial randomizzato (Studio ALBIOS), che ha incluso quasi 2000 pazienti con sepsi grave arruolati in circa 100 Unità di Terapia Intensiva italiane la somministrazione di albumina non ha migliorato la sopravvivenza a 28 e 90 giorni rispetto a quanto ottenuto con la somministrazione di cristalloidi. Tuttavia sulla base di un'analisi a posteriori è stato evidenziato un beneficio dell'albumina nei pazienti con shock settico²⁷.

Nei pazienti con trauma cranico, l'utilizzo dell'albumina è stato associato ad un aumento di mortalità^{28,29}.

Come da indicazione delle linee guida³⁰, i cristalloidi sono i fluidi di scelta nella fase iniziale resuscitativa dello shock ipovolemico. L'albumina può essere utilizzata solo in caso di mancata risposta ai cristalloidi, in caso di documentata sensibilizzazione ai colloidali non proteici e quando è necessaria la restrizione di sodio.

Deve essere utilizzata albumina al 5%.

Interventi di cardiocirurgia

Negli interventi di cardiocirurgia l'albumina può essere utilizzata per l'espansione post-operatoria della volemia come trattamento di ultima scelta, dopo i cristalloidi e i colloidali non proteici. I cristalloidi sono di prima scelta per il *priming* dei circuiti in caso di circolazione extracorporea^{31,33}, l'associazione con colloidali non proteici può essere preferibile per evitare l'accumulo di liquidi nell'interstizio polmonare³¹⁻³⁴.

Trapianto d'organo

Nel postoperatorio precoce del trapianto di fegato somministrare albumina al 20% per il controllo dell'ascite, dell'edema periferico e per rimpiazzare le perdite di liquido ascitico drenaggi e per l'effetto di detossificazione dell'albumina, albumina al 5% in caso di ipovolemia.

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

Ustioni

L'albumina non è attualmente la terapia di prima scelta nelle prime 24 ore, periodo in cui vengono utilizzati i cristalloidi. Le soluzioni di colloidali possono essere associate ai cristalloidi se sono presenti tutte le seguenti condizioni:

- le ustioni ricoprono più del 50 % dell'area corporea e l'albuminemia è inferiore a 2 g/dL
- le ustioni sono avvenute 24 h prima dell'inizio della terapia
- la terapia con cristalloidi non è risultata efficace nella correzione dell'ipovolemia³⁵.

Ittero neonatale grave

Non deve essere somministrata in associazione a fototerapia. L'albumina non dovrebbe essere considerata la terapia di prima scelta rispetto all'exsanguinotrasfusione; nel caso in cui venisse utilizzata dovrebbe essere somministrata solo in concomitanza alla trasfusione di sangue. I cristalloidi e i colloidali non proteici non legano la bilirubina e non possono essere considerati sostituti dell'albumina³⁶.



Sindrome da iponutrizione

L'albumina non deve essere impiegata per fini nutrizionali; a questo fine deve essere utilizzata la nutrizione enterale, usando formulazioni basate su peptidi, o la nutrizione parenterale totale. Tuttavia, nei pazienti con diarrea associata ad intolleranza alla nutrizione enterale, la somministrazione di albumina può essere utile se coesistono tutte le seguenti condizioni: volume della diarrea > 2 L/die; albumina sierica < 2 g/dL; prosecuzione della diarrea nonostante la somministrazione di peptidi a catena corta e formulazioni di minerali; nessuna altra causa che giustifichi la diarrea².

INDICAZIONI PER LE QUALI L'USO DELL'ALBUMINA È CONSIDERATO INAPPROPRIATO.

L'Albumina non è indicata nelle seguenti condizioni:

1. Albuminemia > 2,5 g/dL (ad eccezione di casi particolari sopra riportati);
2. Ipoalbuminemia cronica in assenza di edemi e/o ipotensione acuta;
3. Malnutrizione;
4. Cicatrizzazione delle ferite: uso privo di fondamento scientifico;
5. Ascite responsiva ai diuretici
6. Ustioni nelle prime 24 h
7. Enteropatie protido-disperdenti e malassorbimento
8. Pancreatiti acute e croniche
9. Emodialisi
10. Ischemia cerebrale
11. Emodiluzione normovolemica acuta in chirurgia
12. Sindrome da iperstimolazione ovarica (L'impiego dell'albumina è controverso^{37,38} e non viene riportato nella maggior parte delle linee guida. Una revisione Cochrane³⁹ ha dimostrato un possibile beneficio della somministrazione di albumina in donne ad alto rischio, tuttavia l'impiego routinario non è giustificato.)

CALCOLO DELLA DOSE DI ALBUMINA DA SOMMINISTRARE

La dose necessaria per ottenere un'albuminemia $\geq 2,5$ g/dL viene calcolata applicando la seguente formula:

$$\text{DOSE (g)} = [\text{albuminemia desiderata (2,5 g/dL)} - \text{albuminemia attuale (g/dL)}] \times \text{volume plasmatico (0,8 x kg)}$$

Legenda:



- 2,5 g/dL: valore di albumina desiderato;
- kg: peso corporeo;
- 0,8: coefficiente per il calcolo del volume plasmatico.

EFFETTI COLLATERALI E REAZIONI AVVERSE

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

RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda di registrare in cartella gli estremi del prodotto infuso: numero di lotto e data di scadenza.

"La trasfusione di emocomponenti e di emoderivati costituisce una pratica terapeutica non esente da rischi: necessita pertanto del consenso informato del ricevente." art.19, D.M. 15/1/1991.

MODALITÀ DI RICHIESTA DELL'ALBUMINA

La richiesta deve essere formulata per singolo paziente utilizzando esclusivamente l'apposito modulo presente nel seguente protocollo.

Nella richiesta devono essere riportati:

1. Reparto e cdc
2. I dati anagrafici del paziente, patologia di base e peso in kg
3. I valori relativi all'indagine di laboratorio (albuminemia g/dL)
4. L'indicazione terapeutica tra quelle elencate, considerate appropriate, oppure altra indicazione nella casella "ALTRA INDICAZIONE". In quest'ultimo caso opportunamente supportata da linee guida e studi clinici, che devono essere allegati alla richiesta.

Il modulo, correttamente compilato in ogni parte, va consegnato alla Farmacia.

Il farmacista, dopo aver verificato la correttezza della prescrizione e la quantità richiesta rispetto alla quantità necessaria, provvederà ad evadere la richiesta.

Qualora la richiesta risulti incompleta verrà restituita al richiedente.



AO Brotzu

Sistema Sanitario
Regione Sardegna

Monitoraggio

È previsto un monitoraggio dell'applicazione delle raccomandazioni nei diversi ambiti assistenziali attraverso specifiche rilevazioni trimestrali dei consumi di albumina in relazioni alle raccomandazioni cliniche.

Aggiornamento

Le raccomandazioni saranno aggiornate periodicamente dal Comitato del Buon Uso del Sangue in base ad eventuali lavori ed evidenze.



BIBLIOGRAFIA

1. Associazione Italiana per lo studio del fegato (AISF) e Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI): "Raccomandazioni AISF-SIMTI l'uso appropriato dell'albumina nei pazienti con cirrosi epatica" Edizione 2016
2. Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI): "Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasma derivati" Cap 4 pad 45-58 1° Edizione Settembre 2008
3. National Services Scotland (NHS): "Developed for Scotland by the National Plasma Product Expert Advisory Group: Clinical Guidelines for Human Albumin Use" Approved by NPPEAG, 1 June 2016
4. 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.
5. Romanelli GR 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
6. Gentilini P et al. The rational use of albumin in patients with cirrhosis and ascites. A Delphi study for the attainment of a consensus on prescribing standards. *Dig Liver Dis* 2004;36:539-546
7. Laffi G. et al.. Is the use of albumin of value in the treatment of ascites in cirrhosis ? The case in favour. *Dig Liver Dis.* 2003; 35: 660-3
8. Bernardi M, Riggio O, Angeli P, et al. Long-term use of human albumin for the treatment of ascites in patients with hepatic cirrhosis: the interim analysis of the ANSWER study. *Dig Liv Dis.* 2015;47(Suppl 1):e6.
9. Gines P. et al.. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology.* 1988; 94: 1493-502
10. Garcia-compean D. et al.. Treatment of cirrhotic ascites with dextran-40 versus albumin associated with large volume paracentesis: a randomized controlled trial. *Ann Hepatol.* 2002; 1(1): 29-35
11. Gines A. et al.. Randomized Trial Comparing Albumin, Dextrane 70, and Polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology.* 1996; 111: 1002-1010
12. Bernardi M et al. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012; 55:1172
13. Salerno F et al. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:123.
14. 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
15. Ortega R et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, non randomized study. *Hepatology* 2002;36:941-8.
16. www.aferesi.it/info_addetti_linee_asfa.php
17. Szczepiorkowski ZM et al. Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010;25:83-177
18. Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI). Raccomandazioni sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasma derivati (1° Edizione Settembre 2008)



19. Alderson P. et al.. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 (4): CD001208. Review.
20. Adams H.A. et al. Volume replacement solutions-pharmacology and clinical use. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998;33(1):2-17
21. Vincent J.L. et al.. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med.* 2004 Oct;32(10):2029-38
22. UpToDate 2016 ©. Treatment of severe hypovolemia or hypovolemic shock in adults. www.uptodate.com
23. Boldt J. Use of albumin: an update. *British Journal of Anaesthesia* 2010;104:276-84
24. The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56
25. SAFE Study Investigators. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2011;37:86
26. Delaney A, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011; 39: 386-91. [\[2\]](#)
27. Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370: 1412-21. [\[2\]](#)
28. SAFE Study Investigators. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2007;357:874
29. Brackney CR et al. Is albumin use SAFE in patients with traumatic brain injury? *Critical Care* 2010;14 :307
30. Kozek-Langenecker SA et al. Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30:270-382
31. Riegger LQ, Voepel-Lewis T, Kulik TJ, et al. Albumin versus crystalloid prime solution for cardiopulmonary bypass in young children. *Crit Care Med* 2002; 30: 2649-54.
32. 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; 18: 429-37.
33. Molter GP, Soltesz S, Larsen R, et al. Haemodynamic effects following preoperative hypervolemic haemodilution with hypertonic hyperoncotic colloid solutions in coronary artery bypass graft surgery. *Anaesthesist* 2003; 52: 905-18.
34. Schroth M, Plank C, Meissner U, et al. Hypertonic-hyperoncotic solutions improve cardiac function in children after open-heart surgery. *Pediatrics* 2006; 118: 76-84.
35. Cochran A et al. Burn patient characteristics and outcomes following resuscitation with albumin. *Burns* 2007;33:25-30
36. Jardine LA, Jenkins-Manning S, Davies MW. Albumin infusion for low serum albumin in preterm newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD004208.
37. Ben-Chetrit A, Eldar_Geva T, Gal M, et al. The questionable use of albumin for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in an IVF programme: a randomized placebo-controlled trial. *Human Reprod* 2001; 16: 1880-4.
38. Bellver J, Muñoz EA, Ballesteros A, et al. Intravenous albumin does not prevent moderate-severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: a randomized controlled study. *Human Reprod* 2003; 18: 2283-8
39. Aboulghar M. Intra-venous albumin for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD001302. DOI: 10.1002/14651858.CD001302.



RICHIESTA DI ALBUMINA

REPARTO:..... Centro di Costo:.....

DATI DEL PAZIENTE

Cognome e Nome: Data di nascita:.....

Patologia di base..... Peso (Kg)Albuminemia (g/dL):

MOTIVAZIONE CLINICA (barrare l'indicazione)	Linee guida
INDICAZIONI APPROPRIATE	
CIRROSI EPATICA	
<input type="checkbox"/> Ascite non responsiva a trattamento diuretico appropriato	Non responsiva a terapia diuretica.
<input type="checkbox"/> Paracentesi di grandi volumi	Dopo paracentesi per volumi > 5 L di liquido ascitico. 4-8 g di albumina/litro ascitico estratto in un'unica soluzione al termine della paracentesi.
<input type="checkbox"/> Peritonite batterica spontanea	Albumina (1,5 g/Kg il 1° giorno e 1g/Kg dopo 48 h) associata con terapia antibiotica
<input type="checkbox"/> Sindrome epatorenale	Albumina (1 g/Kg il 1° giorno poi 20-40 g /die per 5-15 giorni, fino alla riduzione della creatinina sotto 1,5 mg/dL associata alla somministrazione di farmaci vasocostrittori.
<input type="checkbox"/> PLASMAFERESI TERAPEUTICA	Per scambi > 20 ml/Kg in seduta unica o > 20 ml/Kg/settimana in più sedute
INDICAZIONI OCCASIONALMENTE APPROPRIATE	
<input type="checkbox"/> SHOCK IPOVOLEMICO (emorragico e non emorragico)	In caso di mancata risposta ai cristalloidi, in caso di documentata sensibilizzazione ai colloidali non proteici o quando è necessaria la restrizione di sodio.
<input type="checkbox"/> INTERVENTO DI CHIRURGIA MAGGIORE	Nelle resezioni epatiche > 40% o ampie resezioni intestinali. Solo quando i colloidali sintetici sono controindicati.
<input type="checkbox"/> SINDROME NEFROSICA	Solo nei pazienti con albuminemia < 2g/dL con ipovolemia e/o edema polmonare
<input type="checkbox"/> TRAPIANTO DI FEGATO	Nel postoperatorio precoce
<input type="checkbox"/> USTIONI	Indicata se: le superficie ustionata > 50 %, l'albuminemia è inferiore a 2 g/dL e superate le prime 24 h permane volemia malgrado l'uso di cristalloidi e colloidali
<input type="checkbox"/> ALTRA INDICAZIONE (Allegare linee guide e studi clinici)	

DOSE (g) = [albuminemia desiderata (2,5 g/dL) – albuminemia attuale (g/dL)] x volume plasmatico (0,8 x kg peso corporeo)

"La trasfusione di emocomponenti e di emoderivati costituisce una pratica terapeutica non esente da rischi: necessita pertanto del consenso informato del ricevente." art.19, D.M. 15/1/1991. È stato richiesto il consenso informato? sì

Si richiede Albumina umana 20% fl 50 ml Flaconi die Durata terapia

Data/...../..... Timbro e firma del medico richiedente

SPAZIO DA COMPILARSI A CURA DEL FARMACISTA

Si consegnano n. flaconi Lotto.....Scade..... Data/...../..... Firma del farmacista