



**Associazione Italiana
per lo Studio del Fegato**

**Società Italiana di
Medicina Trasfusionale
e Immunoematologia**



Raccomandazioni AISF-SIMTI: l'uso appropriato dell'albumina nei pazienti con cirrosi epatica

Gruppo di Redazione

**Paolo Caraceni, Paolo Angeli, Daniele Prati, Mauro Bernardi,
per conto della Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF)
Giancarlo M. Liumbruno, Francesco Bennardello,
Pierluigi Piccoli, Claudio Velati,
per conto della Società Italiana di Medicina Trasfusionale
e Immunoematologia (SIMTI)**

Edizione 2016

TESTO ONLINE

Traduzione a cura di Pierluigi Berti, vice Presidente SIMTI, da:

"AISF-SIMTI position paper: the appropriate use of albumin in patients with liver cirrhosis". *Blood Transfus* 2016; 14: 8-22; DOI 10.2450/2016.0294-15, pubblicato congiuntamente con "Digestive and Liver Disease", *Dig Liver Dis*; 2016 Jan; 48 (1): 4-15; DOI 10.1016/j.dld.2015.11.008

© Copyright SIMTI Servizi Srl - Via Desiderio, 21 - 20131 Milano

Nessuna parte (testi, tabelle, figure) di questo volume può essere riprodotta o fotocopiata senza autorizzazione scritta dell'Editore

Presentazione

L'utilizzo di albumina umana è comune in numerose discipline mediche, ma le evidenze di un reale vantaggio clinico del suo impiego sono sovente limitate.

Il Servizio Trasfusionale è spesso coinvolto nell'utilizzo e nella distribuzione di albumina ai reparti, e questa rappresenta, al pari degli altri emocomponenti, oggetto di valutazione di appropriatezza prescrittiva. Negli ultimi anni, nonostante siano state adottate, a livello locale, modulistiche "orientate" che ne specificano le indicazioni cliniche per la prescrizione, l'Italia continua a essere il Paese con il più alto consumo di albumina, assai maggiore di quello di altri Paesi europei comparabili per sistema sanitario e, almeno in parte, per epidemiologia delle malattie.

L'epatologia è uno dei settori della medicina nel quale l'impiego di albumina è maggiormente diffuso anche in virtù del fatto che le principali società scientifiche internazionali ne raccomandano la somministrazione per trattare o prevenire gravi complicanze della cirrosi, quali la prevenzione della disfunzione circolatoria post-paracentesi, l'insufficienza renale indotta da peritonite batterica spontanea e -in associazione a vasocostrittori- la diagnosi e il trattamento della sindrome epatorenale. L'albumina è poi utilizzata in Italia anche per il trattamento dell'ascite non responsiva a terapia diuretica, come consentito dalla nota 15 AIFA, sebbene per questa indicazione si attendano ancora, dai risultati di un grande studio multicentrico italiano in via di conclusione, le prove scientifiche di efficacia. Tuttavia, queste indicazioni sono talvolta applicate in maniera non coerente rispetto a quanto indicato sia da parte dei medici richiedenti che da parte di coloro preposti alla distribuzione.

La pubblicazione da parte del Centro Nazionale Sangue dei dati di consumo italiani e internazionali dei farmaci plasmaderivati e le considerazioni che ne sono conseguite hanno indotto l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) e la Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI) a nominare un gruppo di esperti, che ha revisionato la letteratura disponibile e ha prodotto raccomandazioni cliniche pratiche per l'utilizzo di albumina umana nei pazienti con cirrosi, al fine di favorirne la prescrizione appropriata e di evitarne l'uso inappropriato.



Il Segretario AISF
Prof. Edoardo Giannini



Il Presidente SIMTI
Dott. Claudio Velati

TESTO ONLINE

Indice

1. Introduzione	7
2. La molecola dell'albumina	9
2.1 Struttura	9
2.2 Metabolismo	9
2.3 Proprietà	9
3. Razionale per l'uso dell'albumina umana nella cirrosi epatica	11
4. Uso clinico dell'albumina nella cirrosi	14
5. Indicazioni cliniche basate sull'evidenza	16
5.1 Prevenzione della disfunzione circolatoria post-paracentesi	16
5.1.1 Background clinico e fisiopatologico	16
5.1.2 L'albumina per prevenire la disfunzione circolatoria post-paracentesi	16
5.2 La prevenzione dell'insufficienza renale dopo peritonite batterica spontanea	18
5.2.1 Background clinico e fisiopatologico	18
5.2.2 L'albumina per prevenire l'insufficienza renale dopo peritonite batterica spontanea	19
5.3 Diagnosi e trattamento della sindrome epatorenale	21
5.3.1 Background clinico e fisiopatologico	21
5.3.2 L'albumina per la diagnosi di sindrome epatorenale	22
5.3.3 L'albumina per il trattamento della sindrome epatorenale	22
6. Indicazioni cliniche non basate su evidenze scientifiche certe	24
6.1 Trattamento a lungo termine dell'ascite	24
6.1.1 Background clinico e fisiopatologico	24
6.1.2 L'albumina per il trattamento a lungo termine dell'ascite	24
6.2 Trattamento dell'iponatremia	26
6.2.1 Background clinico e fisiopatologico	26
6.2.2 L'albumina per il trattamento dell'iponatremia	27

7. Indicazioni cliniche in corso di valutazione	28
7.1 Prevenzione dell'insufficienza renale dopo infezioni batteriche diverse dalla peritonite batterica spontanea	28
7.1.1 Background clinico e fisiopatologico	28
7.1.2 L'albumina per il trattamento delle infezioni batteriche diverse dalla peritonite batterica spontanea	28
7.2 Il trattamento dello shock settico	30
7.3 Trattamento dell'encefalopatia epatica	31
7.3.1 Background clinico e fisiopatologico	31
7.3.2 L'albumina per il trattamento dell'encefalopatia epatica	31
8. La prescrizione di albumina in Italia	32
Ringraziamenti	34
Bibliografia	35

1. Introduzione

L'uso clinico di albumina risale alla Seconda Guerra Mondiale quando venne somministrata quale rimpiazzo volêmico nei pazienti critici. Da allora, il suo utilizzo è stato esteso a molte altre malattie, anche perché molti medici credono nella sua efficacia. Tuttavia, a parte alcune indicazioni cliniche per le quali la somministrazione di albumina è supportata da prove scientifiche solide, in molte altre situazioni la sua efficacia clinica è stata confutata dalla medicina basata sulle prove di efficacia o è ancora in discussione.

L'epatologia è un'area nella quale l'uso di albumina è particolarmente comune, essendo attualmente impiegata per la terapia o la prevenzione di gravi complicanze della cirrosi. Studi clinici randomizzati e meta-analisi hanno dimostrato la sua efficacia nella prevenzione della disfunzione circolatoria post-paracentesi (DCPP) dopo rimozione di grandi volumi di liquido ascitico e dell'insufficienza renale indotta da peritonite batterica spontanea (PBS), e nel trattamento della sindrome epatorenale (SER) in associazione a vasocostrittori. Sebbene approvate da società scientifiche internazionali^{1,2}, queste indicazioni sono talvolta trascurate, anche in centri specializzati, principalmente perché il costo elevato dell'albumina induce le autorità sanitarie e le amministrazioni ospedaliere a limitare il suo utilizzo. D'altro canto, i medici spesso prescrivono albumina nei pazienti con cirrosi avanzata per indicazioni che non sono supportate da prove scientifiche solide e/o che sono ancora in corso di valutazione in studi clinici. Questo uso inappropriato può limitare la disponibilità di albumina per i pazienti in cui la sua somministrazione è supportata da chiare evidenze scientifiche.

Allo scopo di implementare una prescrizione appropriata di albumina e di evitarne l'uso inappropriato, l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) e la Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI) hanno nominato un gruppo di esperti, che ha revisionato la letteratura disponibile e ha prodotto raccomandazioni pratiche per l'utilizzo di albumina nei pazienti con cirrosi epatica. La bozza iniziale è stata poi rivista da un secondo gruppo di esperti individuati dalle due società scientifiche e la versione finale è il risultato del consenso dei due gruppi di lavoro.

Il livello di evidenza e la forza della raccomandazione sono state definite in base al sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation*)³. La forza delle prove di efficacia è stata classificata in quattro livelli: alta (A), moderata (B), bassa (C) e molto bassa (D), mentre quella della

raccomandazione è stata suddivisa in due: forte (1) e debole (2) (Tabella I). Quando non esiste alcuna chiara evidenza, le raccomandazioni sono state basate sull'opinione condivisa del gruppo di lavoro e sull'opinione/i di esperti riportate in letteratura.

Tabella I - Graduazione delle prove di efficacia e delle raccomandazioni (adattato dal sistema GRADE).

Qualità delle prove di efficacia
A - Alta
È molto improbabile che ulteriori ricerche cambino la nostra fiducia nella stima dell'effetto. <ul style="list-style-type: none">• 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. <ul style="list-style-type: none">• 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. <ul style="list-style-type: none">• Uno o più studi con gravi limitazioni
D - Molto bassa
Qualsiasi stima di effetto è molto incerta. <ul style="list-style-type: none">• 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.

2. La molecola dell'albumina

2.1 Struttura

L'albumina umana è la principale proteina circolante negli individui sani (3,5-5 g/dL), rappresentando circa il 50% delle proteine plasmatiche. Si tratta di una piccola proteina (peso molecolare: 66,5 kDa), costituita da una singola catena di 585 aminoacidi organizzata in tre domini omologhi ripetuti (I, II, e III), ciascuno dei quali comprende due sotto-domini separati (A e B). Dei 35 residui di cisteina della molecola, 34 sono coinvolti in ponti disolfuro interni che stabilizzano la conformazione spaziale della molecola, mentre la cisteina in posizione 34 (Cys-34) rimane libera in forma ridotta, costituendo il più importante sito dell'albumina funzionalmente attivo⁴.

2.2 Metabolismo

L'albumina è sintetizzata dagli epatociti e rilasciata in circolo (circa 10-15 g ogni giorno). La sua sintesi è stimolata da fattori ormonali, quali insulina, cortisolo e ormone della crescita, mentre i mediatori pro-infiammatori esercitano un effetto inibitorio. Una volta prodotta, circa il 30-40% circola nel sangue, mentre il rimanente lascia il compartimento vascolare a un tasso del 5% ogni ora (tasso di passaggio transcapillare) e ritorna ad esso tramite il sistema linfatico; la quota che ritorna al compartimento vascolare è uguale a quella che lo lascia. L'emivita circolatoria dell'albumina è di circa 16-18 ore, mentre la sua emivita totale varia da circa 12 a 19 giorni in giovani adulti sani. L'albumina viene degradata principalmente da muscoli, fegato e reni, sebbene molti altri tessuti possano partecipare al suo catabolismo⁴⁻⁶.

2.3 Proprietà

L'albumina è il principale modulatore della distribuzione dei fluidi nei vari compartimenti dell'organismo, essendo responsabile per circa il 70-80% della pressione oncotica plasmatica. Due terzi della capacità oncotica derivano dall'effetto osmotico diretto correlato alla sua massa molecolare e all'elevata concentrazione plasmatica, mentre un terzo è il risultato dell'effetto Gibbs-Donnan, dovuto alla carica netta negativa della molecola che è pertanto in grado di attrarre nel circolo sanguigno molecole con carica positiva (ad esempio, il sodio e, quindi, l'acqua)⁴⁻⁶.

L'albumina possiede molte altre proprietà biologiche che non sono legate alla regolazione della compartimentalizzazione dei fluidi (Figura 1). Alcune di queste proprietà non oncotiche assumono particolare rilevanza, quali la neutralizzazione e detossificazione delle specie reattive di ossigeno e azoto, il legame e trasporto di molte molecole idrofobe endogene (ad esempio, colesterolo, acidi grassi, bilirubina, tiroxina) ed esogene (ad esempio, farmaci, tra cui molti antibiotici), il mantenimento dell'integrità funzionale del microcircolo (ad esempio, la stabilizzazione endoteliale e l'anti-aggregazione piastrinica) e la modulazione delle risposte immunitarie ed infiammatorie (ad esempio, il legame con endotossine, prostaglandine e citochine pro-infiammatorie)^{4,5}.

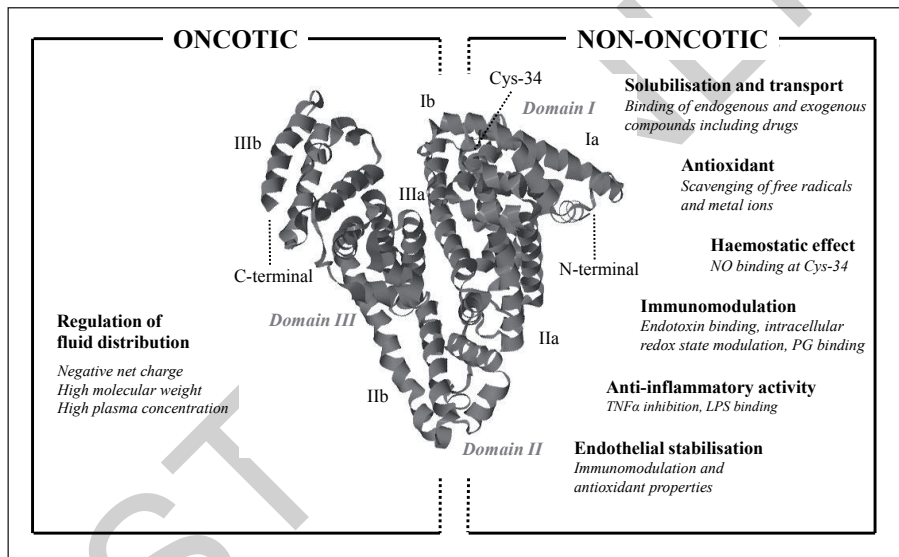


Figura 1 - Proprietà oncotiche e non oncotiche dell'albumina umana.

Cys-34: cisteina 34; LPS: lipopolisaccaride; NO: ossido nitrico; PG: prostaglandine; TNF α : tumour necrosis factor-alfa.

3. Razionale per l'uso dell'albumina umana nella cirrosi epatica

L'ipoalbuminemia è una tipica caratteristica della cirrosi e rappresenta un fattore prognostico negativo indipendente. Questa condizione risulta, oltre che dalla diminuita sintesi epatocitaria, dalla diluizione del contenuto proteico del fluido extracellulare a causa dell'espansione del volume plasmatico totale conseguente alla ritenzione renale di sodio e di acqua, da un aumento del catabolismo probabilmente accelerato dal danno della molecola, e dal maggiore tasso di passaggio trans-capillare verso lo spazio extravascolare, quantomeno nei pazienti con ascite refrattaria^{4,5}.

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^{6,7}. Estese modifiche post-trascrizionali, che coinvolgono più siti della molecola, si sviluppano e aumentano in parallelo con la gravità della malattia⁷. Funzioni fisiologiche dell'albumina sono conseguentemente compromesse, quali, ad esempio, la capacità di chelare il cobalto e quelle di legame e di trasporto⁸.

Si può, quindi, ipotizzare che nei pazienti con cirrosi la funzione globale dell'albumina, risultante sia dalla proprietà oncotica che dalle proprietà non oncotiche, non sia legata solo alla sua concentrazione plasmatica, ma anche al grado di conservazione della sua integrità strutturale e funzionale⁵⁻⁸.

La cirrosi avanzata è contraddistinta a livello sistemico da due maggiori eventi fisiopatologici: la disfunzione circolatoria e l'infiammazione cronica. Queste alterazioni sono strettamente correlate tra loro e concorrono a causare la disfunzione e l'insufficienza multiorgano che si sviluppa nelle fasi più avanzate (Figura 2)⁵.

Le alterazioni cardiovascolari coinvolgono sia la circolazione sia il cuore⁹. L'alterazione emodinamica predominante è una progressiva riduzione della volemia arteriosa efficace. La riduzione della volemia efficace deriva principalmente dalla caduta delle resistenze vascolari sistemiche, principalmente nell'area splanchnica, a causa della maggiore produzione di sostanze vasoattive (ad esempio ossido di azoto, monossido di carbonio, endocannabinoidi), in grado di causare vasodilatazione e antagonizzare la risposta ai vasocostrittori. Questo induce l'attivazione dei sistemi neuro-umorali di compenso che producono vasocostrizione e ritenzione renale di sodio e acqua, tra cui il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA), il sistema nervoso simpatico (SNS), e arginina-vasopressina (ADH). Di conseguenza, dal

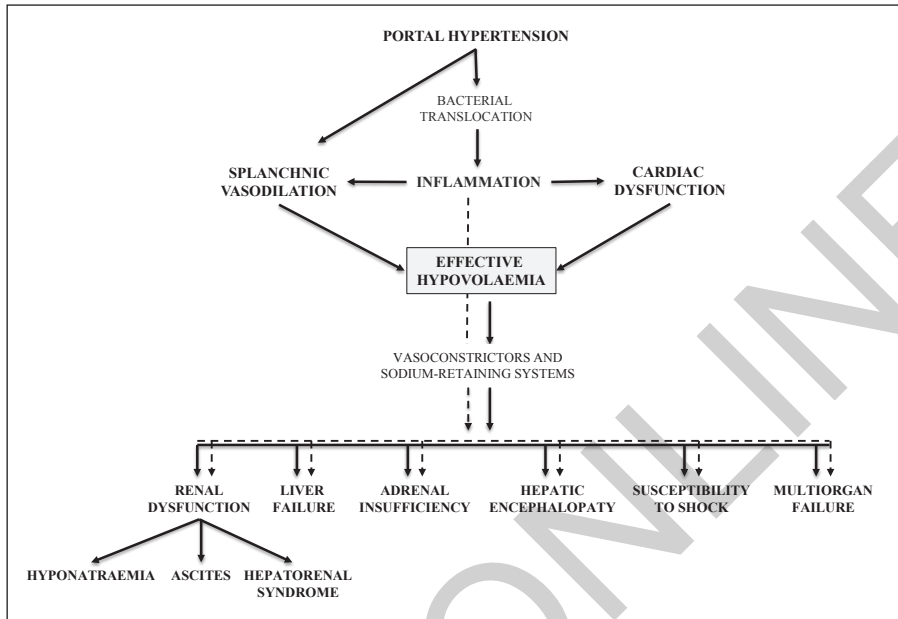


Figura 2 - Principali eventi fisiopatologici nella cirrosi epatica scompensata.

punto di vista funzionale, i pazienti con cirrosi scompensata sono ipovolemici e presentano iporeattività cardiovascolare, anche se 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 la presenza di una disfunzione cardiaca clinicamente rilevante. Nello stadio terminale della malattia, l'estremo calo della volemia efficace causa direttamente riduzione della perfusione dei reni e degli altri organi, generando così danno ischemico tissutale fino allo sviluppo di insufficienza multi-organo. In questo scenario fisiopatologico, la conservazione del volume ematico efficace è un obiettivo primario nella gestione di questi pazienti.

I pazienti con cirrosi scompensata presentano anche uno stato cronico di infiammazione sistemica, conseguente alla stimolazione prolungata delle cellule del sistema immunitario da parte della traslocazione di batteri e prodotti batterici (ad esempio lipopolisaccaride, DNA batterico) dal lume intestinale alla circolazione, che deriva dai cambiamenti quantitativi e qualitativi della flora intestinale, dalla compromissione della barriera mucosa intestinale, dall'aumento della permeabilità epiteliale, e dall'alterata immunità intestinale¹⁰. In un circolo

vizioso, le sostanze rilasciate durante il processo infiammatorio contribuiscono a produrre vasodilatazione splanchnica e deprimere la contrattilità cardiaca, aggravando così la disfunzione circolatoria¹⁰. Essi possono anche contribuire direttamente alla disfunzione d'organo inducendo coagulazione microvascolare e danno cellulare¹⁰.

Se l'infiammazione sistemica e lo stress ossidativo si mantengono stabili e di moderata entità nei pazienti con cirrosi scompensata non complicata, essi si accentuano rapidamente nei pazienti con scompenso acuto di malattia e, ancora di più, nei pazienti con insufficienza epatica acuta su cronica. Quest'ultima è una sindrome clinica caratterizzata dallo sviluppo acuto d'insufficienza d'organo epatica ed extra-epatica (reni, cervello, polmoni, coagulazione e circolazione) ad alto rischio di mortalità a breve termine, solitamente precipitata da un'infezione batterica, da un'epatite alcolica acuta o da altri eventi clinici, anche se una causa specifica non può essere identificata in un numero considerevole di casi¹¹. Sulla base delle suddette evidenze fisiopatologiche, è ragionevole ipotizzare che l'albumina, grazie alle sue proprietà oncotiche e non oncotiche, possa esercitare 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.

4. Uso clinico dell'albumina nella cirrosi

L'albumina umana viene somministrata a pazienti con cirrosi scompensata allo scopo di antagonizzare l'ipovolemia efficace, soprattutto grazie alla sua capacità di agire come un potente espansore plasmatico, sebbene alcuni effetti positivi sulla funzione circolatoria e sulla contrattilità cardiaca sembrano essere mediati anche dalle sue proprietà non oncotiche^{12,13}.

Le linee guida internazionali supportano ad oggi l'uso dell'albumina per gestire complicanze cliniche della cirrosi caratterizzate dall'estremo calo della volemia efficace: (i) la prevenzione della DCP; (ii) la prevenzione dell'insufficienza renale indotta da PBS; e (iii) la diagnosi ed il trattamento della SER, in associazione a farmaci vasocostrittori^{1,2}.

Un assunto conseguente a quanto sopra detto è che la presenza di ipoalbuminemia non dovrebbe essere considerato un pre-requisito per la somministrazione di albumina esogena in queste condizioni.

Accanto a queste indicazioni basate sull'evidenza e universalmente accettate, la somministrazione dell'albumina è stata proposta anche per altre condizioni. Il trattamento a lungo termine dell'ascite che non risponde alla terapia diuretica è consentito in Italia dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), anche se non sono state ancora pubblicate solide prove scientifiche per sostenere il suo uso in questo contesto. Il trattamento dell'iponatremia è un altro esempio di uso dell'albumina non basato su prove di efficacia. Altre indicazioni cliniche nei pazienti con cirrosi attualmente in corso di studio sono il trattamento delle infezioni batteriche diverse dalla PBS, l'encefalopatia epatica, e lo shock settico (Tabella II).

Raccomandazioni AISF-SIMTI

- *Nell'ambito della cirrosi scompensata, la presenza di ipoalbuminemia non deve costituire il requisito necessario per la prescrizione dell'albumina (B1).*
- *Come in altri contesti clinici, nei pazienti con cirrosi, l'ipoalbuminemia di per sé non è una indicazione per la prescrizione di albumina (B1).*

Tabella II - 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 DCPD	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.
DCPD: disfunzione circolatoria post-paracentesi; SER: sindrome epatorenale; PBS: peritonite batterica spontanea.

5. Indicazioni cliniche basate sull'evidenza

5.1 Prevenzione della disfunzione circolatoria post-paracentesi

5.1.1 *Background clinico e fisiopatologico*

La paracentesi è il trattamento di prima linea per i pazienti con ascite tesa o refrattaria^{1,2}. Nella maggior parte dei pazienti che non ricevono espansione plasmatica, la rimozione di grandi volumi di ascite induce lo sviluppo di DCPP, che viene diagnosticata da un aumento significativo (>50%) dell'attività della renina plasmatica 4-6 giorni dopo la paracentesi¹⁴. La DCPP è associata a un più alto tasso di recidiva dell'ascite, iponatremia da diluizione, insufficienza renale, riospedalizzazione, e minor sopravvivenza¹⁴⁻¹⁶.

Riducendo la pressione intra-addominale, la paracentesi di grande volume aumenta il ritorno venoso al cuore. Come risultato, la pressione atriale destra diminuisce, mentre la gittata cardiaca e il volume sistolico aumentano. Tuttavia, a causa di una paradossale caduta delle resistenze vascolari periferiche, la volemia efficace diminuisce ulteriormente, causando una riduzione della pressione arteriosa. Nei giorni successivi alla paracentesi, si verifica una marcata attivazione dell'asse RAA e del SNS, che persiste in alcuni casi per mesi^{14,15,17-19}.

5.1.2 *L'albumina per prevenire la disfunzione circolatoria post-paracentesi*

Il metodo più efficace per prevenire la DCPP è contrastare l'ipovolemia efficace utilizzando espansori plasmatici. È stato dimostrato per la prima volta negli anni '80 che l'infusione di albumina dopo paracentesi migliora la disfunzione circolatoria e previene il verificarsi di PPCD¹⁴.

Dall'inizio degli anni '90, soluzioni alternative meno costose, come cristalloidi e colloidali artificiali, sono state confrontate con l'albumina umana^{15,20-26}. Quando vengono rimossi più di 5 L di ascite, l'albumina (6-8 g/L di ascite rimossi) è risultata, in numerosi studi, più efficace nel prevenire la DCPP rispetto agli altri espansori plasmatici^{15,20,25,26}, anche se altri studi -tutti comprendenti un numero molto basso di pazienti- non hanno confermato questo risultato positivo²¹⁻²⁴.

Al contrario, quando vengono rimossi meno di 5 L di ascite, l'incidenza di DCPP è bassa e il destrano-70 (8 g/L di ascite rimossa), la poligelina (150 mL/L di

ascite rimossa) o la soluzione salina (150 mL/L di ascite rimossi) mostrano un'efficacia simile a quella dell' albumina^{15,25}. Tuttavia, la poligelina non è più utilizzata in molti Paesi a causa del potenziale rischio di trasmissione di prioni¹, mentre esistono evidenze che destrani e amidi possano indurre insufficienza renale²⁷ e accumularsi nel fegato²⁸. Inoltre, l'infusione di grandi volumi di soluzione salina dovrebbe essere evitata in pazienti con sovraccarico di fluidi con ascite e/o edema periferico come i pazienti con cirrosi scompensata.

Più di recente, l'uso di vasocostrittori, tra cui vasopressina, terlipressina, e midodrina, è stato paragonato alla somministrazione di albumina dopo paracentesi²⁹⁻³³. I risultati dei pochi studi clinici randomizzati sono variabili, probabilmente a causa del basso numero di pazienti arruolati, cosicché l'utilità clinica dei vasopressori dopo paracentesi non può essere ad oggi stabilita.

Nonostante la maggior efficacia nella prevenzione della DCP, gli studi randomizzati non hanno mostrato differenze nella sopravvivenza dei pazienti trattati con albumina rispetto a quella dei pazienti trattati con altri espansori^{15,25,34}. Una recente meta-analisi indica che l'albumina dopo paracentesi di grande volume è significativamente più efficace di altri trattamenti a ridurre non solo la DCP e l'iponatriemia, ma anche la mortalità³⁵. L'albumina riduce la probabilità di DCP del 66%, iponatriemia del 42%, e morte del 36%. In tutti gli studi eleggibili considerati, il volume medio di ascite rimossa era maggiore di 5 L e non si osservava nessuna significativa differenza a seconda che i volumi di ascite rimossi fossero di 5,5-8,0 L o superiori a 8 L. Nella maggior parte degli studi inclusi, la dose dell'albumina somministrata per litro di ascite rimossa era 8 g, anche se, in una minoranza di studi, sono stati infusi 5 o 6 g.

Solo uno studio randomizzato sull'infusione di albumina dopo paracentesi di grande volume ha confrontato la dose standard (8 g/L di ascite rimossa) rispetto a una dose ridotta (4 g/L di ascite rimossa). L'incidenza di DCP, iponatriemia, e insufficienza renale è stata bassa, ma simile nei due gruppi. Nonostante questi risultati, se confermati, potrebbero supportare una riduzione dei costi associati alla paracentesi, la piccola dimensione del campione non consente conclusioni definitive³⁶.

A tale riguardo, va segnalato che una recente analisi di economia sanitaria ha suggerito che l'albumina sia più conveniente di espansori plasmatici alternativi ma più economici, dal momento che la sua somministrazione è associata a una minore incidenza di complicanze epatiche entro i primi 30 giorni³⁴.

Raccomandazioni AISF-SIMTI sull'uso di albumina per prevenire la disfunzione circolatoria post-paracentesi

- *L'albumina deve essere somministrata dopo paracentesi superiori a 5 L alla dose di 6-8 g/L di ascite rimossa, in quanto riduce l'incidenza di DCPD e migliora la prognosi 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 DCPD (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 se presenti 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).*
- *Sebbene non esistano studi sulle modalità di somministrazione, sembra opportuno infondere l'albumina in modo relativamente lento per evitare un possibile sovraccarico cardiaco a causa dell'esistenza di una cardiomiopatia cirrotica latente, iniziando nella presunta parte finale della paracentesi o alla fine della paracentesi quando il volume di ascite rimossa è noto e l'aumento della gittata cardiaca indotto dalla paracentesi inizia a ritornare a livelli basali (D2).*

5.2 La prevenzione dell'insufficienza renale dopo peritonite batterica spontanea

5.2.1 Background clinico e fisiopatologico

La PBS è un'infezione del liquido ascitico potenzialmente letale, che si verifica frequentemente nei pazienti con cirrosi avanzata e richiede diagnosi e terapia tempestive. La diagnosi è basata sulla presenza di >250 cellule polimorfonucleate/mm³ di ascite, in assenza di una fonte intra-addominale di infezione o di neoplasia maligna³⁷. Circa un terzo dei pazienti con PBS sviluppa insufficienza renale, che è spesso progressiva indipendentemente dalla risoluzione dell'infezione ed è un predittore indipendente di mortalità intraospedaliera^{38,39}. Infatti, la mortalità dei pazienti con insufficienza renale è pari al 42%, mentre quella di coloro che non sviluppano questa complicanza è solo del 7%³⁸.

L'alta incidenza d'insufficienza renale dopo PBS è causata dal brusco deterioramento della funzione circolatoria, che coinvolge sia il tono vascolare sia la funzione cardiaca, ed è mediata dalla marcata attivazione dei sistemi pro-infiammatori e vasoattivi. Mentre le resistenze vascolari periferiche rimangono sostanzialmente invariate, probabilmente a causa di una marcatissima attivazione dei sistemi vasocostrittori di compenso, la gittata cardiaca diminuisce significativamente in conseguenza dell'incompetenza cronotropa e della ridotta contrattilità miocardica. Questi eventi inducono una marcata riduzione della volemia efficace e della pressione arteriosa, alterando in tal modo la perfusione del rene e, più in generale, anche quella degli altri organi⁴⁰.

5.2.2 L'albumina per prevenire l'insufficienza renale dopo peritonite batterica spontanea

La somministrazione di albumina, ma non di amido idrossietilico, migliora la disfunzione circolatoria in pazienti con SBP¹². Accanto ai parametri che riflettono l'espansione del volume plasmatico, altri effetti emodinamici possono essere spiegati solo richiamando le proprietà non oncotiche della molecola. Infatti, l'aumento delle resistenze vascolari periferiche così come la concomitante riduzione dei livelli circolanti di antigene von Willebrand-correlato, fattore VIII, e metaboliti dell'ossido di azoto, osservati dopo l'infusione di albumina, ma non dopo quella di amido idrossietilico, indicano che l'albumina contrasta l'attivazione endoteliale¹². Inoltre, il riscontro di un miglioramento del lavoro sistolico suggerisce un effetto diretto dell'albumina sulla funzione cardiaca¹², come anche suggerito dal dato sperimentale in ratti con cirrosi e ascite, nei quali la somministrazione di albumina, ma non di amido idrossietilico, migliora la funzione contrattile del ventricolo sinistro *ex vivo*¹³.

Il primo trial clinico controllato che ha valutato l'effetto della somministrazione di albumina nei pazienti con cirrosi e PBS ha dimostrato che tale trattamento, associato a terapia antibiotica, riduce significativamente l'incidenza d'insufficienza renale e la mortalità intraospedaliera e a tre mesi⁴¹. Più in dettaglio, 126 pazienti sono stati randomizzati a ricevere albumina (1,5 g/kg di peso corporeo al momento della diagnosi e 1 g/kg di peso corporeo al giorno 3) in aggiunta al cefotaxime oppure cefotaxime da solo. Anche se i tassi di risoluzione dell'infezione sono risultati simili nei due gruppi, l'incidenza d'insufficienza renale è scesa dal 33% nei pazienti trattati con solo cefotaxime al 10% in quelli trattati con cefotaxime e albumina. Predittori indipendenti basali dello sviluppo d'insufficienza renale

includevano la bilirubina sierica e la creatinina, e il trattamento con il solo cefotaxime. Confermando che l'insorgenza d'insufficienza renale nel contesto della PBS comporta un fattore prognostico altamente negativo, il 29% dei pazienti nel gruppo cefotaxime è morto in ospedale e il 41% entro 3 mesi, mentre i tassi di mortalità durante il ricovero e a 3 mesi sono stati significativamente ridotti al 10% e al 22%, rispettivamente, dalla somministrazione di albumina.

L'analisi a posteriori ha mostrato che l'incidenza d'insufficienza renale è stata più alta tra i pazienti con una bilirubina sierica basale ≥ 4 mg/dL (48% nel gruppo cefotaxime e il 12% in quello cefotaxime e albumina) o creatinina sierica ≥ 1 mg/dL (32% e 14%, rispettivamente) rispetto ai pazienti con valori di bilirubina < 4 mg/dL e creatinina < 1 mg/dL (7% e 0%, rispettivamente).

Questa osservazione solleva la questione se tutti i pazienti con PBS necessitino della somministrazione di albumina. In un piccolo studio preliminare, pazienti con PBS a basso rischio d'insufficienza renale (bilirubina < 4 mg/dL e creatinina < 1 mg/dL) hanno ricevuto solo il trattamento antibiotico e nessuno ha sviluppato insufficienza renale o è deceduto⁴². In un più recente studio retrospettivo⁴³, episodi di PBS a "basso rischio" erano associati a una bassa incidenza d'insufficienza renale, così come a bassa mortalità intraospedaliera e a 3 mesi rispetto ad episodi ad "alto rischio" (4,7%, 3,1% e 7% vs 25,6%, 38,2% e 47%, rispettivamente). Tra questi ultimi, le PBS trattate con albumina presentavano, rispetto a quelle trattate solo con antibiotici, una mortalità ospedaliera significativamente minore (28,8% vs 46,8%) e una probabilità di sopravvivenza a 3 mesi significativamente maggiore (62% vs 45%). Pertanto, la somministrazione di albumina migliora la sopravvivenza dei pazienti con PBS ad alto rischio, ma non sembra essere necessaria per i pazienti con PBS a basso rischio. Tuttavia, questa conclusione attende conferma in uno studio prospettico randomizzato.

Analogamente, è necessaria ulteriore conferma dei risultati ottenuti in uno studio pilota che ha valutato l'utilizzo di una dose più bassa di albumina⁴⁴. In questo studio, un dosaggio ridotto (1,0 g/kg di peso corporeo alla diagnosi e 0,5 g/kg di peso corporeo al giorno 3) sembrava avere pari efficacia del dosaggio standard nel prevenire l'insorgenza di insufficienza renale in pazienti cirrotici con PBS di cui il 77% considerato ad "alto rischio". Anche i tassi di mortalità in ospedale (27% vs 21%) e a 3 mesi (36% vs 37%) non differivano tra i pazienti trattati rispettivamente con la dose ridotta o la dose standard.

Infine, una recente meta-analisi degli studi randomizzati ha sostanzialmente confermato che l'infusione di albumina previene l'insufficienza renale e riduce

la mortalità dei pazienti con PBS⁴⁵. Tuttavia, anche questa meta-analisi non ha permesso di raggiungere conclusioni certe sulla prognosi dei pazienti con PBS a basso rischio trattati o meno con albumina.

Raccomandazioni AISF-SIMTI sull'uso di albumina per prevenire l'insufficienza renale dopo peritonite batterica spontanea

- *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 alla terapia antibiotica nei pazienti cirrotici con PBS, in quanto 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 sulla sua somministrazione dovrebbe essere individualizzata (B1).*
- *L'uso di cristalloidi e colloidi sintetici invece dell'albumina o in associazione all'albumina non è raccomandato (D1).*
- *L'uso di dosi ridotte di albumina dovrebbe essere limitato a studi clinici controllati (livello C1).*

5.3 Diagnosi e trattamento della sindrome epatorenale

5.3.1 Background clinico e fisiopatologico

La SER è definita come l'insorgenza d'insufficienza renale funzionale in pazienti con malattia epatica avanzata senza altra causa identificabile⁴⁶⁻⁴⁸. La SER di tipo 1 è un'insufficienza renale acuta, rapidamente progressiva, che si sviluppa spesso in relazione temporale con un fattore precipitante, ad esempio un'infezione batterica. La sua prognosi è molto severa dato che la sopravvivenza mediana senza trattamento è di circa 2 settimane. La SER di tipo 2 si verifica in pazienti con ascite refrattaria ed è caratterizzata da un grado moderato d'insufficienza renale funzionale, lentamente progressiva, spesso con avida ritenzione di sodio. I pazienti con SER di tipo 2 possono eventualmente sviluppare SER di tipo 1, spontaneamente o in seguito ad un evento scatenante, come la SBP^{46,47}.

Una marcata vasocostrizione arteriosa renale è la principale caratteristica fisiopatologica della SER di tipo 1. Si sviluppa nel contesto di una grave

riduzione della volemia efficace, legata sia alla vasodilatazione arteriosa splancnica, sia ad una gittata cardiaca inadeguata, che conduce ad estrema iperattivazione dei sistemi endogeni vasocostrittori e sodio-ritentivi (RAA, SNS, e ADH)^{47,49}.

5.3.2 L'albumina per la diagnosi di sindrome epatorenale

La diagnosi di SER 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 SER da altre forme d'insufficienza renale funzionale⁴⁶⁻⁴⁸. Non sono stati effettuati studi per stabilire se l'espansione del volume plasmatico debba essere eseguita con albumina piuttosto che con soluzione fisiologica. Il gruppo di esperti dell'*International Club of Ascites* (ICA) ha convenuto che l'albumina causa un'espansione più intensa e più prolungata della soluzione salina e dei colloidi sintetici^{47,48}, come si può presumere dagli studi sulla DCPD che mostrano la superiorità dell'albumina sugli altri espansori plasmatici.

5.3.3 L'albumina per il trattamento della sindrome epatorenale

La maggior parte delle informazioni esistenti sul trattamento della SER è scaturita da pazienti con SER di tipo 1. Pertanto, tutte le osservazioni che seguono si riferiscono alla SER di tipo 1 salvo non sia diversamente specificato. Una volta diagnosticata, il trattamento dovrebbe essere iniziato precocemente, per prevenire la progressione dell'insufficienza renale.

Il più efficace trattamento della SER attualmente disponibile è la somministrazione di farmaci vasocostrittori insieme ad albumina. La terlipressina, un analogo della vasopressina che agisce sui recettori V_1 , localizzati specialmente nella circolazione splancnica, è il vasocostrittore più studiato. Essa migliora la funzione circolatoria, causando vasocostrizione del letto vascolare splancnico estremamente dilatato, aumentando così la pressione arteriosa media e la perfusione renale⁵⁰. Nella maggior parte degli studi, la terlipressina è stata somministrata in combinazione ad albumina al fine di migliorare ulteriormente il volume circolante efficace. È interessante notare che, quando la terlipressina è stata utilizzata senza albumina, il trattamento è risultato considerevolmente meno efficace⁵¹.

Diversi studi clinici randomizzati⁵²⁻⁵⁶ e non randomizzati^{51,57,58} hanno dimostrato che la terlipressina e albumina migliorano la funzione renale e che la completa remissione della SER di tipo 1 si ottiene fino al 40-50% dei pazienti. Sebbene

i pazienti responsivi sopravvivono più a lungo rispetto ai non responsivi, la sopravvivenza globale non è stata significativamente superiore nei pazienti trattati con terlipressina e albumina rispetto a quelli trattati con la sola albumina o con il solo placebo^{52,53,57}. Tuttavia, una recente meta-analisi ha mostrato che il trattamento combinato è anche in grado di migliorare la sopravvivenza a breve termine⁵⁹.

L'albumina è somministrata alla dose iniziale di 1 g/kg di peso corporeo il giorno 1, seguita da 20-40 g al giorno fino alla sospensione della terlipressina, monitorando la pressione venosa centrale, dove disponibile, e/o clinicamente l'insorgenza di sovraccarico di volume^{52,53}.

Alcuni studi hanno valutato altri vasocostrittori per la gestione della SER di tipo 1, come la noradrenalina, che ha mostrato un'efficacia simile alla terlipressina^{60,61} e la midodrina più octreotide, una combinazione risultata meno efficace della terlipressina⁶². Con entrambi questi schemi, l'albumina è stata somministrata alle dosi descritte per l'utilizzo con terlipressina⁶⁰⁻⁶².

Le conoscenze sull'utilizzo di vasocostrittori e albumina in pazienti con SER di tipo 2 è molto limitata. Sebbene il trattamento combinato migliori la funzione renale^{63,64}, il tasso di recidiva della SER dopo la sospensione del trattamento sembra essere molto elevato.

Raccomandazioni AISF-SIMTI sull'uso di albumina nella diagnosi e nel trattamento della sindrome epatorenale

- *La somministrazione di albumina (1 g/kg di peso corporeo per due giorni consecutivi) dovrebbe essere utilizzata per espandere il volume plasmatico ai fini della 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 giornaliera di albumina dovrebbe essere definita 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, nei pazienti con SER di tipo 1 trattati con altri vasocostrittori (noradrenalina o midodrina più octreotide) deve essere somministrata alle stesse dosi previste 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).*

6. Indicazioni cliniche non basate su evidenze scientifiche certe

6.1 Trattamento a lungo termine dell'ascite

6.1.1 Background clinico e fisiopatologico

L'ascite è la complicanza più frequente della cirrosi epatica, verificandosi in più del 50% dei pazienti entro 10 anni dalla diagnosi, ed è associata ad un significativo peggioramento della prognosi^{65,66}. Il trattamento medico dell'ascite non complicata si basa sui diuretici associati a una lieve riduzione dell'introito alimentare di sodio^{65,66}. Circa il 10% dei pazienti all'anno sviluppa ascite refrattaria, come definita dall'ICA, sia a causa di una mancanza di risposta al trattamento medico sia per l'insorgenza di complicanze indotte dai diuretici che precludono l'uso di un dosaggio efficace di questi farmaci^{65,67}. L'ascite refrattaria è associata ad una maggiore incidenza di complicanze gravi, come SER, iponatriemia, PBS, e rottura e strangolamento di ernia ombelicale. La probabilità di sopravvivenza dei pazienti con ascite refrattaria è quindi assai bassa, essendo di circa il 30% a 2 anni⁶⁵⁻⁶⁷.

La ritenzione renale di sodio e la formazione di ascite sono conseguenze dell'ipovolemia efficace, derivante da vasodilatazione arteriolare principalmente nell'area splanchnica, che promuove la vasocostrizione e la ritenzione renale di sodio e di acqua attraverso l'attivazione compensatoria dei sistemi neuro-umorali (RAA, SNS, ADH) e, nella fase più avanzata della cirrosi, attraverso la ridotta perfusione renale⁶⁶.

Pertanto, la preservazione del volume ematico centrale rappresenta un potenziale obiettivo nella gestione dell'ascite.

6.1.2 L'albumina per il trattamento a lungo termine dell'ascite

L'uso dell'albumina per il trattamento cronico dell'ascite 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 che non rispondono alla terapia diuretica standard (Nota 15 della Agenzia Italiana del Farmaco). Tuttavia, tale indicazione è ancora dibattuta, a causa della mancanza di prove scientifiche definitive a sostegno del suo beneficio clinico.

Con l'eccezione di piccoli studi non controllati e di casi sporadici pubblicati più di mezzo secolo fa, solo due studi clinici randomizzati provenienti da un gruppo italiano sono stati pubblicati^{68,69}. Nel 1999, pazienti ospedalizzati con cirrosi e ascite sono stati randomizzati a ricevere diuretici, somministrati secondo uno schema a dosaggio crescente guidato dalla risposta alla terapia, con o senza infusione giornaliera di 12,5 g di albumina durante l'ospedalizzazione (durata mediana >20 giorni) seguita da 25 g/settimana dopo la dimissione (follow-up mediano >20 mesi)⁶⁸. Il trattamento con diuretici e albumina è stato nel complesso più efficace dei soli diuretici nella risoluzione dell'ascite durante il ricovero e nella riduzione della durata della permanenza dei pazienti in ospedale. Tuttavia, questi risultati sono stati raggiunti solo nel sottogruppo di pazienti trattati con diuretici a basse dosi (25 mg/die di furosemide e 200 mg/die di canrenoato di potassio), mentre non si è evidenziato alcun vantaggio quando l'antialdosteronico era usato da solo o quando erano necessarie dosi più elevate di diuretici. Inoltre, non è stato osservato un beneficio sulla sopravvivenza dopo la dimissione⁶⁸. In ogni caso, è difficile trasferire questi regimi nella pratica clinica corrente in cui questi pazienti sono gestiti in regime ambulatoriale e non in ospedale.

In un successivo studio⁶⁹, una coorte di 100 pazienti è stata randomizzata a ricevere trattamento cronico con soli diuretici o con diuretici e albumina (25 g/settimana per il primo anno, poi 25 g ogni 2 settimane) (follow-up mediano >84 mesi). Il tasso di recidiva di ascite da moderata a grave e la mortalità sono risultati significativamente più bassi nei pazienti che hanno ricevuto albumina. Tuttavia, le dimensioni relativamente ridotte del campione impediscono di pervenire a conclusioni definitive.

Nessun altro studio clinico controllato sull'efficacia della somministrazione prolungata di albumina nel trattamento dell'ascite è stato pubblicato successivamente. La mancanza di studi randomizzati di conferma, insieme con l'alto costo di questa strategia terapeutica, giustifica la ragione per cui l'infusione a lungo termine di albumina non sia inclusa tra le raccomandazioni delle linee guida internazionali^{1,2} e di conseguenza, non sia solitamente considerata tra le opzioni terapeutiche in Paesi diversi dall'Italia.

Una risposta definitiva a questo controverso problema clinico sarà fornita da uno studio clinico in aperto, multicentrico, randomizzato, senza fini di lucro, attualmente in corso in Italia. Questo studio, sostenuto dall'Agenzia Italiana del Farmaco, sta confrontando l'efficacia della somministrazione settimanale

a lungo termine dell'albumina (40 g due volte alla settimana per le prime 2 settimane e 40 g una volta a 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 anti-aldosteronico e 25 mg di furosemide al giorno (studio ANSWER, NCT 01.288.794, www.clinicaltrials.gov). I risultati preliminari su 386 pazienti sono stati recentemente presentati in forma di abstract⁷⁰, 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 PBS, insufficienza renale ed encefalopatia epatica. Sebbene crescenti evidenze supportino il beneficio dell'albumina nel migliorare la gestione dell'ascite e la prognosi dei pazienti con cirrosi scompensata, si dovranno attendere i risultati definitivi dello studio ANSWER per confermare l'efficacia della sua somministrazione a lungo termine.

Raccomandazioni AISF-SIMTI sull'uso a lungo termine di albumina per il trattamento dell'ascite

- *La somministrazione a lungo termine di albumina può risultare 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.*

6.2 Trattamento dell'iponatremia

6.2.1 Background clinico e fisiopatologico

L'iponatremia è un riscontro comune nei pazienti con cirrosi ed è definita da livelli di sodio sierico <135 mmol/L, di solito associata alla presenza di ascite, spesso refrattaria, ed edema periferico. È causata principalmente da alterata escrezione di acqua libera da soluti, secondaria all'ipersecrezione di ADH indotta dall'ipovolemia efficace e responsabile di una ritenzione di acqua sproporzionata rispetto alla ritenzione di sodio^{71,72}.

Oltre al fatto che la concentrazione di sodio nel siero è un importante fattore prognostico negativo nella cirrosi^{71,73}, l'iponatremia, soprattutto se grave (<125 mmol/L), può indurre di per sé complicanze neurologiche o precipitare un'encefalopatia epatica, ed è associata ad una ridotta sopravvivenza dopo trapianto di fegato^{74,75}.

6.2.2 L'albumina per il trattamento dell'iponatremia

In generale si ritiene che la gestione dell'iponatremia debba essere iniziata quando la concentrazione di sodio nel siero scende al di sotto dei 130 mmol/L e comprende la restrizione dei liquidi, la sospensione dei diuretici, e, nei casi più severi, l'infusione di soluzione salina ipertonica, anche se quest'ultimo approccio è ancora controverso¹.

Sulla base di un forte razionale fisiopatologico per usare l'albumina, cioè ridurre l'ipersecrezione non osmotica di ADH attraverso il miglioramento dell'ipovolemia efficace, molti epatologi considerano l'albumina un trattamento efficace per l'iponatremia. Tuttavia, non sono stati pubblicati *in extenso* studi randomizzati che valutino direttamente la sua potenziale efficacia. Oltre l'effetto positivo descritto in un lavoro su pochi casi isolati⁷⁶, i risultati di un piccolo studio randomizzato, pubblicato nel 2007 solo in forma di abstract, suggeriscono che la somministrazione di albumina sia in grado di aumentare la concentrazione di sodio nel siero nei pazienti cirrotici iponatremici⁷⁷.

Raccomandazioni AISF-SIMTI sull'uso di albumina per il trattamento dell'iponatremia

- *Sulla base dei presupposti fisiopatologici, l'albumina può essere efficace per correggere l'iponatremia grave non responsiva alle terapie standard, in particolare nei pazienti con sintomi correlati a iponatremia o in attesa di trapianto di fegato (D1).*

7. Indicazioni cliniche in corso di valutazione

7.1 Prevenzione dell'insufficienza renale dopo infezioni batteriche diverse dalla peritonite batterica spontanea

7.1.1 *Background clinico e fisiopatologico*

L'insufficienza renale è frequente anche in pazienti con infezioni batteriche diverse dalla PBS. In uno studio che ha arruolato 106 pazienti consecutivi con cirrosi e sepsi non correlata a SBP⁷⁸, l'insufficienza renale si è sviluppata nel 27% dei pazienti con sepsi rispetto a solo l'8% di quelli senza sepsi. Le infezioni che più spesso hanno condotto a insufficienza renale sono state la sepsi con esame colturale negativo (66%) e la batteriemia spontanea (45%), seguite da cellulite, polmonite e infezioni dell'apparato urinario. A differenza di quanto avviene nella PBS, tuttavia, ha prevalso l'insufficienza renale reversibile (76%), con una proporzione sostanzialmente non diversa da quella trovata nei pazienti senza sepsi (62%).

Tuttavia, come nella PBS, lo sviluppo d'insufficienza renale influenza fortemente la prognosi di questi pazienti, dato che il 43% degli individui che hanno sviluppato insufficienza renale è deceduta in ospedale⁷⁹ e il 66% entro 3 mesi⁷⁸; tali percentuali sono state di gran lunga superiori a quelle dei pazienti che non hanno sviluppato insufficienza renale (7% e 13%, rispettivamente).

7.1.2 *L'albumina per il trattamento delle infezioni batteriche diverse dalla peritonite batterica spontanea*

L'efficacia della somministrazione di albumina per le infezioni batteriche diverse dalla PBS è ancora oggetto di studio. Il primo trial randomizzato⁸⁰ ha arruolato 110 pazienti affetti da polmonite, infezioni dell'apparato urinario o della pelle, o batteriemia positiva all'emocultura; tuttavia, nel 20% dei pazienti l'infezione era solo sospetta. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere un trattamento antibiotico appropriato da solo o terapia antibiotica con albumina al dosaggio "standard" utilizzato per la PBS. Sebbene sia la funzione renale (valutata dalla creatinina sierica e dalla stima della velocità di filtrazione glomerulare) sia la funzione circolatoria (valutata dall'attività plasmatica della renina, dalla concentrazione plasmatica di aldosterone, dal livello di noradrenalina, e dalla pressione arteriosa media) siano migliorate nei pazienti che hanno ricevuto

albumina, l'insorgenza di SER di tipo 1 e il tasso di mortalità a 3 mesi non differivano tra i due gruppi. Tuttavia, l'analisi multivariata ha mostrato che il trattamento con albumina era un fattore predittivo indipendente di sopravvivenza quando i gruppi venivano paragonati uniformando gli altri fattori predittivi di sopravvivenza, con un rischio relativo di morte di 3,4 per i pazienti trattati con i soli antibiotici.

Un secondo, più recente trial multicentrico randomizzato francese⁸¹ ha arruolato 193 pazienti cirrotici con un punteggio Child-Pugh superiore a 8 e sepsi non correlata a PBS, per ricevere antibiotici e albumina (1,5 g/kg di peso corporeo al primo giorno e 1 g/kg di peso corporeo al terzo giorno) o solo antibiotici. L'infusione di albumina ha ritardato l'insorgenza d'insufficienza renale (tempo medio di insorgenza: 29±22 vs 12±9 giorni, p=0,018), ma la sopravvivenza a 3 mesi e l'incidenza d'insufficienza renale sono risultati simili (70,2% vs 78,3% e 14,3% vs 13,5%, rispettivamente). L'analisi a posteriori ha mostrato una tendenza verso una migliore sopravvivenza nei pazienti trattati con albumina se presenti ascite e severa disfunzione circolatoria. Va segnalato che si è sviluppato edema polmonare in circa l'8% dei pazienti trattati con albumina.

In sintesi, si può affermare che la somministrazione di albumina potrebbe essere utile solo in gruppi selezionati di pazienti con infezioni batteriche non PBS, ad esempio nei pazienti ad alto rischio d'insufficienza renale e morte. Tuttavia, tale conclusione necessita di conferma in ulteriori studi clinici randomizzati. A tale proposito, è attualmente in corso un grande trial multicentrico europeo (INFECIR-2, ClinicalTrials.gov, Identifier: NTC02034279), promosso dal *Chronic Liver Failure Consortium* (CLIF), che ha l'obiettivo di valutare l'effetto della somministrazione di albumina in pazienti ad alto rischio, definito dalla presenza d'insufficienza epatica e renale, della positività dei parametri della sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS), e dal tipo d'infezione.

Raccomandazioni AISF-SIMTI sull'uso di albumina per la prevenzione d'insufficienza renale dopo infezioni batteriche diverse dalla peritonite batterica spontanea

- *La somministrazione dell'albumina, in associazione con antibiotici, non è attualmente indicata in pazienti con cirrosi e infezioni batteriche diverse dalla PBS (B1).*

7.2 Il trattamento dello shock settico

I pazienti con shock settico presentano un miglioramento della sopravvivenza con un approccio terapeutico tempestivo e basato sulla combinazione di terapia antibiotica empirica ad ampio spettro, vasocostrittori, e rimpiazzo volemico⁸². Per quanto riguarda quest'ultimo, non ci sono studi specifici che valutino la somministrazione dell'albumina in pazienti con cirrosi epatica e shock settico. Tuttavia, alcuni dati possono essere estrapolati dai grandi studi randomizzati che hanno confrontato cristalloidi e albumina nella popolazione generale. In un sottogruppo di 1.218 pazienti con sepsi grave arruolati nello studio SAFE, l'analisi multivariata ha rivelato che quelli trattati con albumina hanno avuto un minor rischio di morte a 28 giorni rispetto ai trattati con soluzione salina (*odds ratio* aggiustato: 0,71)⁸³. Inoltre, una meta-analisi che ha confrontato albumina e cristalloidi nei pazienti settici ha mostrato un effetto benefico dell'albumina sulla sopravvivenza⁸⁴. Questo risultato positivo è stato molto recentemente messo in discussione dai risultati di un trial randomizzato (studio ALBIOS), che ha incluso quasi 2.000 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 nel sottogruppo dei pazienti con shock settico⁸⁵.

Sebbene solo pochi pazienti con cirrosi siano stati arruolati in questi studi e i risultati non possano essere trasferiti automaticamente alla condizione della cirrosi con shock settico, alcune considerazioni sono a favore dell'uso dell'albumina. 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 amido idrossietilico a basso peso molecolare presenta rischi a causa di un aumento del rischio di danno renale ed epatico^{27,28}. 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 alla shock settico⁶.

Raccomandazioni AISF-SIMTI sull'uso di albumina nel trattamento dello shock settico in pazienti con cirrosi

- *L'albumina può essere efficace e sicura nei pazienti cirrotici con shock settico (C1).*

7.3 Trattamento dell'encefalopatia epatica

7.3.1 Background clinico e fisiopatologico

L'encefalopatia epatica è caratterizzata da un'alterazione acuta dello stato mentale, spesso indotta da un evento precipitante, come stipsi, infezioni batteriche, sanguinamento gastrointestinale, insufficienza renale o iponatremia. È una complicazione maggiore della cirrosi, essendo associata a prognosi infausta, scarsa qualità della vita, ed alto rischio di recidiva⁸⁵. I meccanismi fisiopatologici alla sua base includono la sovraesposizione del cervello all'ammonio plasmatico e ad altre tossine che provengono, superando il filtro epatico, dalla circolazione splancnica, e l'attivazione di mediatori pro-infiammatori e pro-ossidanti, che inducono rigonfiamento degli astrociti e alterano la neurotrasmissione⁸⁵. Il trattamento dell'encefalopatia epatica si basa principalmente sulla correzione dei fattori precipitanti e sulla riduzione dell'assorbimento di ammonio⁸⁶.

7.3.2 L'albumina per il trattamento dell'encefalopatia epatica

L'albumina può teoricamente ridurre il danno mediato dallo stress ossidativo e migliorare l'encefalopatia epatica. Sino ad oggi un solo studio clinico randomizzato ha valutato l'efficacia dell'albumina in 56 pazienti con encefalopatia episodica di grado II-IV, stratificata secondo il livello di gravità⁸⁷. L'aggiunta di albumina (1,5 g/kg di peso corporeo il primo giorno e 1 g/kg di peso corporeo dopo 48 h) alla terapia standard non ha aumentato il tasso di risoluzione dell'encefalopatia durante il ricovero, anche se il trattamento con albumina è risultato essere un predittore indipendente della sopravvivenza libera da trapianto a 90 giorni.

Più recentemente, uno studio di piccole dimensioni non ha documentato differenze significative nell'incidenza di encefalopatia epatica conclamata dopo il posizionamento di shunt porto-sistemico intraepatico transgiugulare (TIPS) tra pazienti trattati con albumina e controlli storici sia durante il primo mese (34 vs 31%) che durante il successivo follow-up (39 vs 48%)⁸⁸.

Raccomandazioni AISF-SIMTI sull'uso di albumina nel trattamento dell'encefalopatia epatica

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

8. La prescrizione di albumina in Italia

Studi ed analisi provenienti da numerosi Paesi hanno documentato che un'ampia proporzione della prescrizione di albumina, che va dal 40% fino al 90%, non è supportata da evidenze cliniche, linee guida e raccomandazioni⁸⁹⁻⁹². La maggior parte delle prescrizioni inappropriate deriva dall'uso per intervento nutrizionale o per la correzione dell'ipoalbuminemia di per sé (senza ipovolemia), che si verifica ancora in molte discipline mediche (ad esempio, chirurgia generale, medicina interna, geriatria, oncologia), nonostante l'esistenza di solide evidenze contro un reale beneficio. Altri usi clinici per la somministrazione di albumina non supportati da solide prove scientifiche di efficacia sono la sindrome nefrosica, la pancreatite, la chirurgia addominale, la sindrome da distress respiratorio acuto, l'ischemia cerebrale, e la patologia enterica⁸⁹⁻⁹².

Il consumo italiano di albumina umana dal 2007 al 2011 è stato analizzato nella prima relazione italiana sulla prescrizione dei prodotti medicinali di origine plasmatica^{93,94}.

La domanda totale di albumina è rimasta sostanzialmente stabile nel periodo di 5 anni di cui sopra, con una diminuzione solo in minima parte (-1%) da 36.652.396 g nel 2007 a 36.442.660 g nel 2011. Una tendenza simile (-3%) è stata mantenuta quando il consumo di albumina è stato standardizzato per la popolazione, passando da 620 grammi per 1.000 abitanti nel 2007 a 601 g per 1.000 residenti nel 2011⁹⁵. Questa tendenza è evidente in tutte le regioni italiane, con l'eccezione di Valle d'Aosta, Umbria, e Lombardia, dove il consumo standardizzato è aumentato considerevolmente (rispettivamente +57%, +54% e +25%).

Le differenze tra le regioni italiane nella quantità di albumina prescritta sono piuttosto notevoli. Le cinque regioni con il più alto consumo standardizzato di albumina sono risultate Sardegna, Puglia, Campania, Calabria, Lazio, con livelli di 103%, 53%, 23%, 21%, e il 17% al di sopra della media italiana, rispettivamente. È importante notare che queste cinque regioni rappresentano il 28% del consumo totale italiano quando la loro popolazione complessiva è solo il 19,1% della popolazione totale. D'altra parte, gli utilizzi più bassi, standardizzati per abitanti, sono stati registrati a Bolzano, Trento, Friuli-Venezia Giulia, Marche e Piemonte, che sono inferiori al valore medio nazionale del 62%, 61%, 54%, 39% e 38%, rispettivamente⁹⁶.

Il consumo di albumina sembra anche essere fortemente influenzato dal canale di distribuzione (farmacie aperte al pubblico, sistema sanitario pubblico, strutture sanitarie private)⁹⁴.

La maggior parte dell'albumina è stata distribuita attraverso il sistema sanitario pubblico con un valore nazionale medio pari a 422 g per 1.000 abitanti. Questo canale di distribuzione è stato predominante in Sardegna e in Toscana (rispettivamente 157% e 49% al di sopra del valore nazionale medio).

L'albumina distribuita dalle farmacie aperte al pubblico è stata, a livello nazionale, pari a 83 g di albumina per 1.000 abitanti nel 2011. Questo canale di distribuzione è stato molto più consistente in Campania, Puglia e Calabria, dove la quota distribuita è risultata pari a 270, 262, e 231 g per 1.000 abitanti, rispettivamente. Queste tre regioni hanno presentato deviazioni notevoli, pari al 324%, 314% e 277%. sopra il livello medio nazionale, rispettivamente. Le stesse tre regioni sono tra quelle con il maggior consumo pro-capite di albumina.

Per quanto riguarda la distribuzione attraverso le strutture sanitarie private, il valore nazionale medio nel 2011 è risultato di 67 g per 1.000 residenti. Un uso cospicuo è stato segnalato in Lazio, Molise e Lombardia, dove gli ospedali privati rappresentano una parte consistente dell'organizzazione sanitaria. In queste tre regioni, la deviazione di sopra del valore medio nazionale è stata del 153%, 128% e 68%, rispettivamente.

Infine, l'analisi comparativa dei dati nazionali mostra che il consumo standardizzato di albumina per 1.000 abitanti nel 2011 è stato molto più elevato in Italia (601 g), che in altri paesi europei di livello socio-economico paragonabile, come la Francia (238 g), la Germania (148 g) e il Regno Unito (82 g)⁹⁶.

Purtroppo, questo rapporto manca dei dati relativi alle indicazioni cliniche per le prescrizioni di albumina, precludendo così un'analisi di appropriatezza. Tuttavia, anche se la prevalenza molto alta della cirrosi, in particolare nelle regioni meridionali, può almeno in parte spiegare le differenze sopra descritte, tutti questi dati nel loro complesso suggeriscono che vi siano margini sostanziali per migliorare l'uso appropriato dell'albumina.

Oltre alla proporzione di uso improprio, anche il costo elevato, il rischio teorico di trasmissione di malattie e l'esistenza di alternative più economiche di efficacia comparabile hanno promosso interventi che mirano a razionalizzare e rendere più appropriato l'uso dell'albumina⁸⁹⁻⁹¹. A questo proposito, uno studio effettuato in un Policlinico universitario italiano ha dimostrato che l'applicazione di raccomandazioni pratiche sull'uso dell'albumina ha prodotto due conseguenze principali: in primo luogo, la tendenza all'aumento osservata prima dell'applicazione delle raccomandazioni è stata interrotta e il consumo di albumina è sceso di circa il 15% rimanendo stabile negli anni

successivi; secondo, un uso più liberale dell'albumina è stato garantito per le indicazioni supportate da solide evidenze scientifiche, mentre è stata evitata la somministrazione futile in contesti in cui vi è una mancanza di prove cliniche di efficacia. Pertanto, è stato possibile ottenere una prescrizione più appropriata mantenendo al contempo sotto controllo la spesa sanitaria⁹⁷.

Ringraziamenti

Il Comitato di redazione desidera esprimere la sua profonda gratitudine ai Colleghi che hanno riesaminato il manoscritto: Carlo Alessandria (Divisione di Gastroenterologia ed Epatologia, AOU Città della Salute e della Scienza, Università di Torino), Oliviero Riggio (Dipartimento di Medicina Clinica, Università "La Sapienza" di Roma), e Francesco Salerno (Dipartimento di Medicina Interna, IRCCS Policlinico San Donato, Università degli Studi di Milano) in qualità di esperti AISF; Pierluigi Berti (Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Aosta), Giuseppina Facco (Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità, Roma e Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, AOU "Città della Salute e della Scienza", Torino), e Francesco Fiorin (Servizio Trasfusionale, San Donà di Piave) in qualità di esperti SIMTI.

Bibliografia

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) The GRADE system. Disponibile all'indirizzo: www.gradeworkinggroup.org/. Ultimo accesso 26/04/2016.
- 4) Fanali G, di Masi A, Trezza V, et al. Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol Aspects Med* 2012; **33**: 209-90.
- 5) 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.
- 6) Arroyo V, García-Martínez R, Salvatella X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. *J Hepatol* 2014; **61**: 396-407.
- 7) 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.
- 8) Jalan R, Schnurr K, Mookerjee RP, et al. Alteration in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated with increased mortality. *Hepatology* 2009; **50**: 555-64.
- 9) Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Postgrad Med J* 2009; **85**: 44-54.
- 10) Bernardi M, Moreau R, Angeli P, et al. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: from peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol* 2015; **63**: 1272-84.
- 11) Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; **144**: 1426-37.
- 12) Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin vs. hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2005; **42**: 627-34.
- 13) Bortoluzzi A, Ceolotto G, Gola E, et al. Positive cardiac inotropic effect of albumin infusion in rodents with cirrhosis and ascites: molecular mechanisms. *Hepatology* 2013; **57**: 266-76.
- 14) Ginès P, Tito LV, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; **94**: 1493-502.

- 15) Ginès A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, et al. Randomized controlled trial comparing albumin, dextran-70 and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996; **111**: 1002-10.
- 16) Solà R, Vila MC, Andreu M, et al. Total paracentesis with dextran 40 vs. diuretics in the treatment of ascites in cirrhosis: a randomized controlled study. *J Hepatol* 1994; **20**: 282-8.
- 17) Panos MZ, Moore K, Vlavianos P, et al. Single, total paracentesis for tense ascites: sequential hemodynamic changes and right atrial size. *Hepatology* 1990; **11**: 662-7.
- 18) Pozzi M, Osculati G, Boari G, et al. Time course of circulatory and humoral effects of rapid total paracentesis in cirrhotic patients with tense, refractory ascites. *Gastroenterology* 1994; **106**: 709-19.
- 19) Ruiz del Arbol L, Monescillo A, Jimenez W, et al. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; **113**: 579-86.
- 20) Planas R, Ginès P, Arroyo V, et al. Dextran-70 versus albumin as plasma expanders in cirrhotic patients with tense ascites treated with total paracentesis. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1990; **99**: 1736-44.
- 21) Salerno F, Badalamenti S, Lorenzano E, et al. Randomized comparative study of hemaccel vs. albumin infusion after total paracentesis in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology* 1991; **13**: 707-13.
- 22) Fassio E, Terg R, Landeira G, et al. Paracentesis with dextran 70 vs. paracentesis with albumin in cirrhosis with tense ascites. Results of a randomized study. *J Hepatol* 1992; **14**: 310-6.
- 23) Altman C, Bernard B, Roulot D, et al. Randomized comparative multicenter study of hydroxyethyl starch versus albumin as a plasma expander in cirrhotic patients with tense ascites treated with paracentesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; **10**: 5-10.
- 24) García-Compeán D, Blanc P, Larrey D, et al. Treatment of cirrhotic tense ascites with dextran-40 versus albumin associated with large volume paracentesis: a randomized controlled trial. *Ann Hepatol* 2002; **1**: 29-35.
- 25) Sola-Vera J, Miñana J, Ricart E, 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.
- 26) Abdel-Khalek EE, Arif SE. Randomized trial comparing human albumin and hydroxyethyl starch 6% as plasma expanders for treatment of patients with liver cirrhosis and tense ascites following large volume paracentesis. *Arab J Gastroenterol* 2010; **11**: 24-9.

- 27) Brunkhorst FM, Angel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; **358**: 125-39.
- 28) Christidis C, Mal F, Ramos J, et al. Worsening of hepatic dysfunction as a consequence of repeated hydroxyethylstarch infusions. *J Hepatol* 2001; **35**: 726-32.
- 29) Moreau R, Asselah T, Condat B, et al. Comparison of the effect of terlipressin and albumin on arterial blood volume in patients with cirrhosis and tense ascites treated by paracentesis: a randomised pilot study. *Gut* 2002; **50**: 90-4.
- 30) Singh V, Kumar B, Nain CK, et al. Noradrenaline and albumin in paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: a randomized pilot study. *J Intern Med* 2006; **260**: 62-8.
- 31) Singh V, Kumar R, Nain CK, et al. Terlipressin versus albumin in paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: a randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; **21**: 303-7.
- 32) Appenrodt B, Wolf A, Grunhage F, et al. Prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction: midodrine vs albumin. A randomized pilot study. *Liver Int* 2008; **28**: 1019-25.
- 33) Singh V, Dheerendra PC, Singh B, et al. Midodrine versus albumin in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotics: a randomized pilot study. *Am J Gastroenterol* 2008; **103**: 1399-405.
- 34) Moreau R, Valla DC, Durand-Zaleski I, et al. Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trail. *Liver Int* 2006; **26**: 46-54.
- 35) 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.
- 36) Alessandria C, Elia C, Mezzabotta, et al. Prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: standard vs half albumin doses. A prospective, randomized, unblinded pilot study. *Dig Liver Dis* 2011; **43**: 881-6.
- 37) Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000; **32**: 142-53.
- 38) Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994; **20**: 1495-501.
- 39) Tandon P, Garcia-Tsao G. Renal dysfunction is the most important independent predictor of mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; **9**: 260-5.

- 40) Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003; **38**: 1210-8.
- 41) 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. *N Engl J Med* 1999; **341**: 403-9.
- 42) Sigal SH, Stanca CM, Fernandez J, et al. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 2007; **56**: 597-9.
- 43) Poca M, Concepción M, Casas M, et al. Role of albumin treatment in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; **10**: 309-15.
- 44) De Araujo A, De Barros Lopes A, Rossi G, et al. Low-dose albumin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: should we change the standard treatment? *Gut* 2012; **61**: 1371-2.
- 45) Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; **11**: 123-30.
- 46) Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology*. 1996; **23**: 164-76.
- 47) Salerno F, Gerbes A, Ginès P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; **56**: 1310-8.
- 48) Angeli P, Gines P, Wong F, et al. 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.
- 49) Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1279-90.
- 50) Moreau R, Lebrech D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology* 2006; **43**: 385-94.
- 51) Ortega R, Ginès P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002; **36**: 941-8.
- 52) Martín-Llahí M, Pépin M-N, Guevara M, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008; **134**: 1352-9.
- 53) Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008; **134**: 1360-8.
- 54) Neri S, Pulvirenti D, Malaguarnera M, et al. Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2008; **53**: 830-5.

- 55) Solanki P, Chawla A, Garg R, et al. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; **18**: 152-6.
- 56) Yang YZ, Dan ZL, Liu NZ, et al. Efficacy of terlipressin in treatment of liver cirrhosis with hepatorenal syndrome. *J Intern Intens Med* 2001; **7**: 123-5.
- 57) Salerno F, Cazzaniga M, Merli M, et al. Diagnosis, treatment and survival of patients with hepatorenal syndrome: a survey on daily medical practice. *J Hepatol* 2011; **55**: 1241-8.
- 58) Rodríguez E, Elia C, Solà E, et al. Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis. *J Hepatol* 2014; **60**: 955-61.
- 59) Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **9**: CD005162.
- 60) Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol* 2007; **47**: 499-505.
- 61) Singh V, Ghosh S, Singh B, et al. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. *J Hepatol* 2012; **56**: 1293-8.
- 62) Cavallin M, Kamath PS, Merli M, et al. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized trial. *Hepatology* 2015; **62**: 567-74.
- 63) Alessandria C, Venon WD, Marzano A, et al. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; **14**: 1363-8.
- 64) Ghosh S, Choudhary NS, Sharma AK, et al. Noradrenaline vs terlipressin in the treatment of type 2 hepatorenal syndrome: a randomized pilot study. *Liver Int* 2013; **33**: 1187-93.
- 65) Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the Consensus Conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; **38**: 258-66.
- 66) Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. *N Eng J Med* 2004; **350**: 1646-54.
- 67) Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; **23**: 164-76.
- 68) 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.
- 69) 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.

- 70) 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.
- 71) Ginès P, Berl T, Bernardi M, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998; **28**: 851-64.
- 72) Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology* 2006; **44**: 1535-42.
- 73) Kim WR, Biggins SW, Krmers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008; **359**: 1018-26.
- 74) Guevara M, Baccaro ME, Ríos J, et al. Risk factors for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and refractory ascites: relevance of serum sodium concentration. *Liver Int* 2010; **30**: 1137-42.
- 75) Yun BC, Kim WR, Benson JT, et al. Impact of pretransplant hyponatremia on outcome following liver transplantation. *Hepatology* 2009; **49**: 1610-5.
- 76) McCormick PA, Mistry P, Kaye G, et al. Intravenous albumin infusion is an effective therapy for hyponatraemia in cirrhotic patients with ascites. *Gut* 1990; **31**: 204-7.
- 77) Jalan R, Mookerjee R, Cheshire L, et al. Albumin infusion for severe hyponatremia in patients with refractory ascites: a randomized clinical trial. *J Hepatol* 2007; **46**: 232A [Abstract].
- 78) Terra C, Guevara M, Torre A, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology* 2005; **129**: 1944-53.
- 79) Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007; **45**: 223-9.
- 80) Guevara M, Terra C, Nazar A, et al. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *J Hepatol* 2013; **57**: 759-65.
- 81) 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.
- 82) Jones AE, Puskarich MA. The Surviving Sepsis Campaign guidelines 2012: update for emergency physicians. *Ann Emerg Med*. 2014; **63**: 35-47.
- 83) SAFE Study Investigators, Finfer S, McEvoy S, et al. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2011; **37**: 86-96.

- 84) 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.
- 85) 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.
- 86) 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.
- 87) Simón-Talero M, García-Martínez R, 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.
- 88) Riggio O, Nardelli S, Pasquale C, et al. No effect of albumin infusion on the prevention of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Metab Brain* 2015; DOI 10.1007/s11011-015-9713-x.
- 89) Vargas E, De Miguel V, Portolés A, et al. Use of albumin in two Spanish university hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; **52**: 465-70.
- 90) Debrix I, Combeau D, Stephan F, et al. Clinical practice guidelines for the use of albumin: results of a drug use evaluation in a Paris hospital. *Tenon Hospital Paris. Pharm World Sci* 1999; **21**: 11-6.
- 91) Tarín Remohí MJ, Sánchez Arcos A, Santos Ramos B, et al. Costs related to inappropriate use of albumin in Spain. *Ann Pharmacother* 2000; **34**: 1198-205.
- 92) Tanzi M, Gardner M, Megellas M, et al. Evaluation of the appropriate use of albumin in adult and pediatric patients. *Am J Health Syst Pharm* 2003; **60**: 1330-5.
- 93) Calizzani G, Lanzoni M, Candura F, et al. Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia. Anni 2007-2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. Rapporti ISTISAN 12/53. Disponibile all'indirizzo: <http://www.iss.it/binary/publ/cont/dodici53web.pdf>. Ultimo accesso 26/04/2016.
- 94) Lanzoni M, Biffoli C, Candura F, et al. Plasma-derived medicinal products in Italy: information sources and flows. *Blood Transfus* 2013; **11** (Suppl 4): 3-7.
- 95) Vaglio S, Calizzani G, Lanzoni M, et al. The demand for human albumin in Italy. *Blood Transfus* 2013; **11** (Suppl 4): 26-32.
- 96) Vaglio S, Calizzani G, Grazzini G, et al. Italian albumin usage (or misuse?). *Eur J Intern Med* 2014; **25**: e31-2.
- 97) Mirici-Cappa F, Caraceni P, Domenicali M, et al. How albumin administration for cirrhosis impacts on hospital albumin consumption and expenditure. *World J Gastroenterol* 2011; **17**: 3479-86.

TESTO ONLINE

TESTO ONLINE

FILE



FILE