



Struttura Complessa
Farmacia Ospedaliera

LINEE GUIDA ALL'USO DI ALBUMINA UMANA

REV.1

Data di applicazione.....

PREMESSA

L'impiego terapeutico attuale dell'albumina va molto oltre le evidenze della sua utilità clinica e, in quasi tutte le indicazioni che ne prevedono l'uso, i cristalloidi e i colloidali sintetici sono preferibili, salvo casi documentati di ipersensibilità. Dati di letteratura evidenziano che in alcuni casi le indicazioni tradizionali risultano inappropriate in base allo sfavorevole rapporto costo/ beneficio, e in altri casi risultano addirittura dannose e quindi causa di aumentata mortalità. L'albumina umana è inoltre una risorsa limitata dal numero delle donazioni ed è pertanto auspicabile un uso quanto più razionale possibile onde consentire una sua costante disponibilità quando si renda indispensabile.

CONSIDERAZIONI SUGLI IMPIEGHI TERAPEUTICI

L'albumina viene spesso impiegata in due gruppi di condizioni cliniche, in alcune delle quali con motivazioni fisiopatologiche multiple:

1. CONDIZIONI ACUTE in cui è necessaria l'espansione di volume ed il mantenimento della portata: shock, ipotensione acuta da perdita di sangue intero, plasma o liquidi, emorragie, ustioni, interventi chirurgici "maggiori", traumi.

2. CONDIZIONI CRONICHE a bassa albuminemia: cirrosi epatica in fase avanzata, sindrome nefrosica, denutrizione.

All'interno di queste indicazioni e al di fuori di esse l'impiego terapeutico dell'albumina è stato spesso giudicato inappropriato

MOTIVAZIONI PER LA RICHIESTA DI ALBUMINA

1°GRUPPO: CONDIZIONI ACUTE

Ipovolemia acuta da perdita di sangue, plasma o liquidi ("critically ill patients")

L'infusione endovena di liquidi allo scopo di mantenere o aumentare il volume intravascolare è un trattamento comunemente adottato in pazienti con ipovolemia acuta. Fra i liquidi impiegati è stata confrontata l'efficacia dell'albumina con quella di altri colloidali o di soluzioni di cristalloidi. Due recenti meta-analisi pubblicate sul *British Medical Journal* (4,5) hanno dimostrato che l'uso dell'albumina si associa ad un più elevato rischio di mortalità. La prima meta-analisi (4), che include 37 studi, riporta un eccesso di mortalità del 4% con l'uso di colloidali (e tra questi dell'albumina al 5% o più concentrata) rispetto alle soluzioni cristalloidi, prevalentemente Ringer lattato. La seconda meta-analisi (5), pubblicata dalla "Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers", che include 24 studi, riporta un eccesso di mortalità del 6% con l'uso di albumina al 5% o più concentrata, rispetto all'assenza di trattamento infusionale o all'impiego di soluzioni cristalloidi in pazienti con "malattie critiche" ed ipovolemia da trauma o postchirurgica, ustioni e ipovolemia; l'eccesso di mortalità è confermata in ognuna di queste categorie. Tuttavia, una successiva meta-analisi di 55 trials (6), non ha dimostrato un significativo aumento del rischio di mortalità fra i pazienti trattati con albumina.

L'insicurezza causata nei clinici dai risultati contrastanti di queste meta-analisi ha indotto un gruppo di esperti australiani e neozelandesi a condurre, su 7.000 pazienti con ipovolemia acuta, un trial randomizzato, in doppio cieco,

confrontando, in 28 a giornata dopo la randomizzazione, l'outcome del gruppo di pazienti trattato con albumina al 4% con quello dei pazienti trattato con soluzione fisiologica (7).

Questo ampio studio ha dimostrato che:

- L'albumina e la soluzione fisiologica sono clinicamente equivalenti
- Solo nei pazienti con trauma cranico esiste un aumento della mortalità nel gruppo trattato con albumina.

Questo nuovo studio sembra aver ricondotto a "indicazione impropria" quella che per la Cochrane risultava una "controindicazione" all'uso di albumina. Se la non-utilità dell'albumina nel trattamento delle patologie da perdita acuta di sangue è stata confermata solo di recente, esiste concordanza fra i diversi trials pubblicati negli anni scorsi sulle altre indicazioni appropriate e non appropriate all'impiego dell'albumina.

Sembra quindi utile considerare le linee guida per l'uso dell'albumina umana, dei colloidi non proteici e delle soluzioni cristalloidi compilate nel 1995 dalla Consensus Conference dello University Hospital Consortium USA (3), e tener conto delle indicazioni del trattato di Dollery (8), nonché delle indicazioni contenute in pubblicazioni più recenti sull'impiego dell'albumina in epatologia (9,10,11,12,13).

Shock emorragico

Le soluzioni cristalloidi devono essere considerate il trattamento iniziale di scelta, mentre l'uso associato di colloidi può essere appropriato quando non siano disponibili immediatamente sangue o suoi componenti; sulla base del rapporto costo/efficacia si deve favorire l'impiego di colloidi non proteici rispetto a quello dell'albumina, fatta eccezione per i seguenti casi:

- quando è richiesta una restrizione del sodio (albumina al 20% diluita al 5% con soluzione glucosata)
- quando è presente una documentata sensibilizzazione del paziente ai colloidi non proteici (albumina al 5%)

Le soluzioni di cristalloidi e di colloidi non devono essere considerate quali sostituti del sangue o di suoi componenti quando è ridotta la capacità di trasporto dell'ossigeno o quando esiste un fabbisogno di fattori della coagulazione o di piastrine. I pazienti che presentano sintomi di shock nel corso di emodialisi devono essere trattati con soluzioni di cristalloidi.

Shock non emorragico (da alterazioni della distribuzione)

Le soluzioni di cristalloidi devono essere considerate il trattamento di prima scelta; l'efficacia delle soluzioni di colloidi nel trattamento della sepsi non è dimostrata da studi clinici; tuttavia in presenza di "capillary leak" con edema polmonare e/o periferico, o dopo somministrazione di almeno 2 litri di soluzione di cristalloidi senza comparsa di effetti favorevoli possono essere usati colloidi non proteici; l'albumina solo nel caso di controindicazioni di questi ultimi.

Interventi di chirurgia maggiore

Nel caso di una resezione che interessi più del 40% del fegato si raccomanda, per il controllo della volemia, l'uso di soluzioni di cristalloidi. L'impiego di soluzioni di colloidi non proteici e di albumina potrebbe essere appropriato quando richiesto dalla funzionalità del fegato residuo e dallo stato emodinamico; in questi casi il rapporto costo/efficacia raccomanda l'uso di colloidi non proteici; l'uso di albumina può essere indicato nei soggetti con albuminemia inferiore a 2g/dl dopo la normalizzazione della volemia. Per qualunque tipo di intervento, l'uso immediato di albumina nel postoperatorio è sempre sconsigliato.

Ustioni

Il trattamento iniziale (prime 24 ore) si deve basare sull'impiego di soluzioni cristalloidi; la somministrazione, in associazione ai cristalloidi, di colloidi è giustificata solo se coesistono le seguenti condizioni:

- Le ustioni interessano più del 50% della superficie corporea;
- Sono trascorse più di 24 ore dal momento in cui sono avvenute le ustioni;
- Il trattamento con cristalloidi non ha corretto l'ipovolemia.

Salvo in caso di controindicazione al loro impiego, il rapporto costo/efficacia raccomanda l'uso di colloidi non proteici.

Ischemia cerebrale

Le soluzioni di colloidi non devono essere usate nell'ischemia cerebrale acuta e nell'emorragia subaracnoidea in quanto non esiste dimostrazione della loro utilità; possono rappresentare un'eccezione i pazienti che presentano all'ingresso un ematocrito inferiore a 40%. I pazienti con livello di ematocrito elevato devono essere trattati con soluzioni di cristalloidi al fine di aumentare il volume intravascolare e determinare ipervolemia con emodiluizione (ematocrito di circa il 30% per favorire la perfusione cerebrale). Le soluzioni di colloidi (sia albumina che colloidi non proteici), anche in base allo sfavorevole rapporto costo/beneficio, non devono essere utilizzate.

Cardiochirurgia

La somministrazione di soluzione di cristalloidi costituisce il trattamento di prima scelta nel caso di "cardiopulmonary bypass pumps"; l'impiego di soluzioni di colloidi in aggiunta a quelle di cristalloidi potrebbe essere preferibile quando sia molto importante evitare l'accumulo di liquido interstiziale nei polmoni. Per l'espansione postoperatoria della volemia, i cristalloidi rappresentano il trattamento di prima scelta, i colloidi non proteici quello di seconda scelta e l'albumina la terza scelta. I colloidi non proteici possono essere efficaci per ridurre un edema sistemico.

Trapianto d'organo

Non esiste dimostrazione conclusiva che la somministrazione di albumina e/o di colloidi non proteici sia efficace durante e/o dopo trapianto di rene. La somministrazione di albumina può essere utile nel periodo postoperatorio di un trapianto di fegato per il controllo dell'ascite e dell'edema periferico solo quando sono presenti tutte le condizioni seguenti:

- livelli di albumina serica inferiore a 2,5g/dl;
- pressione nei capillari polmonari inferiore a 12 mm Hg;
- Ht>30%.

In questi casi, sebbene non ben documentato in letteratura, l'impiego di albumina potrebbe essere utile per rimpiazzare la perdita di liquido ascitico dal catetere di drenaggio.

Plasmaferesi

Nel caso che il volume di plasma scambiato superi i 20 ml/Kg in una seduta o 20 ml/Kg/sett. in sedute successive, l'impiego di albumina è appropriato. Quando si tratta di piccoli volumi di plasma è bene considerare per motivi di costo/efficacia, l'impiego di soluzioni di cristalloidi o dell'associazione albumina/cristalloidi.

Paracentesi

È complessivamente buona l'evidenza di efficacia dell'albumina nei pazienti cirrotici dopo paracentesi di grandi volumi di liquido ascitico (=5l). La paracentesi determina una riduzione della volemia efficace con attivazione del sistema renina-angiotensina e del sistema adrenergico; il significato teleologico è un tentativo di compenso, ma le conseguenze sono l'insufficienza renale funzionale e/o una iponatremia clinicamente significativa. Questa sindrome si definisce "disfunzione circolatoria post-paracentesi" (9) ed è associata ad elevata mortalità e ad una maggiore probabilità di riammissione in ospedale per rapida riformazione di ascite, encefalopatia e insufficienza renale (10). Almeno tre studi (10, 11, 12) hanno dimostrato che l'infusione di albumina (8 g/L di liquido estratto) riduce la probabilità e intensità della disfunzione circolatoria post paracentesi ed il rischio delle complicanze ad essa dovute. In questo impiego l'albumina si è dimostrata significativamente più efficace di altri plasma-expanders come l'Emagel o il destrano nel ridurre l'incidenza di disfunzione circolatoria post-paracentesi, ma non nel ridurre la mortalità (10). Quando vengono rimossi meno di 5 litri di liquido ascitico, sostituiti sintetici del plasma (destrano-70 o Emagel) mostrano un'efficacia paragonabile a quella dell'albumina (11). Non sono disponibili dati che dimostrino un'efficacia maggiore di dosaggi più elevati o più bassi di albumina (11).

Peritonite batterica spontanea in cirrosi

La complicanza più temibile della peritonite batterica spontanea è la sindrome epato-renale, che compare in circa 30% dei casi, con elevato rischio di mortalità. L'infusione di albumina (1,5 g/Kg alla diagnosi e 1g/Kg dopo 48 ore), associata alla somministrazione di farmaci vasocostrittori, aiuta a prevenire la sindrome epato-renale ed aumenta la probabilità di sopravvivenza (11).

Sindrome epato-renale

Compare in circa 10% dei pazienti con cirrosi ed ascite. Senza terapia adeguata la prognosi è infausta, con aspettativa di vita inferiore al mese. La combinazione di farmaci vasocostrittori e albumina (1g/Kg il 1°giorno, poi 20-40 g/die per 5-15 giorni, fino alla riduzione della creatinina sotto 1,5 mg/dl) si è dimostrata efficace in circa due terzi dei pazienti, elevando così la probabilità di allungare la loro sopravvivenza fino al trapianto di fegato. Va però considerato che queste informazioni si basano solo su studi non randomizzati, comprendenti un piccolo numero di pazienti (10).

2° GRUPPO: CONDIZIONI CRONICHE CON BASSA ALBUMINEMIA

Nella **cirrosi epatica ascitica** avanzata, non vi sono studi che dimostrino vantaggi dell'uso dell'albumina in pazienti non sottoposti a paracentesi evacuativa. In un piccolo studio non recente (13), pazienti trattati con diuretici e con albumina non avevano riduzione della mortalità o delle complicanze, né indizi di miglior risposta terapeutica, rispetto ai controlli trattati solo con diuretici. Allo stato attuale non vi sono dati che giustifichino l'uso dell'albumina per correggere l'ipoalbuminemia cronica nel paziente con cirrosi epatica. Considerazioni di ordine fisiopatologico possono però suggerire l'opportunità di saggiare se in pazienti con albuminemia inferiore a 20 g/L non responsivi ai diuretici la correzione dell'ipoalbuminemia può ripristinare la risposta diuretica. Si deve tuttavia considerare che pazienti in questo stadio di malattia sono fortemente a rischio di emorragia da rotture di varici, che può essere provocata dall'aumento di pressione portale conseguente all'aumento di volemia post-infusione di albumina.

Benché le già citate linee guida (3), confermate da studi recenti (19), escludano l'impiego di albumina, sola o in associazione ai diuretici, nel paziente ascitico, più recenti indagini (20) sembrano indicare una più favorevole gestione di questo paziente con il ricorso alla somministrazione, durante la fase di ospedalizzazione, di 12,5 g/die di albumina. Tale trattamento prevedrebbe anche un trattamento domiciliare settimanale dei pazienti con 25 g/settimana di albumina somministrati con il coinvolgimento del curante.

Nella **sindrome nefrosica** vi sono dati controversi. Due piccoli studi recenti hanno contraddetto i risultati di studi ossevazionali precedenti. Nel 1° studio (14), effettuato in pazienti con "minimal change nephrosis" trattati con albumina la remissione era ritardata e l'incidenza di riacutizzazioni più elevata rispetto ai controlli. Nel 2° studio (15), pazienti trattati con furosemide non hanno avuto incremento della diuresi e della natriuresi con l'infusione di albumina. Le già citate linee guida (3) sostengono che l'impiego a breve termine di albumina in associazione con terapia diuretica è appropriato nei pazienti con sindrome nefrosica che presentano edema polmonare o edema periferico grave ed acuto. Un aspetto particolare della sindrome nefrosica è l'aumento della proteinuria post-infusione di albumina, che ne vanifica in tempi brevi ogni effetto sull'albuminemia e sulla volemia. Anche in questo caso considerazioni di ordine fisiopatologico possono suggerire l'impiego di albumina in pazienti con severa ipoalbuminemia (<20 g/L) che presentino manifestazioni cliniche di grave ipovolemia (shock, insufficienza renale funzionale) o edema polmonare (3, 16).

Nei pazienti sottoposti a **dialisi**, l'albumina, secondo il parere della Società di Urologia è controindicata.

Nelle **sindromi da iponutrizione** l'albuminemia è un indice dello stato di nutrizione e un importante indicatore prognostico (17). Per impropria estrapolazione da questi dati, l'albumina esogena è stata largamente impiegata per ristabilire i normali livelli albuminemicici in caso di malnutrizione, prevalentemente in preparazione di interventi

chirurgici, ma non vi sono basi fisiopatologiche né studi clinici osservazionali che giustifichino questo impiego. L'ipoalbuminemia è una conseguenza della malnutrizione e un indice della severità della prognosi; di per sé non determina conseguenze negative. Inoltre, l'albumina non è un buon nutriente. La sua composizione è sbilanciata e relativamente carente di alcuni aminoacidi; può interferire con la sintesi proteica e con quella della stessa albumina plasmatica. Per questo, e perché accelera la degradazione dell'albumina endogena, può in breve tempo accentuare l'ipoalbuminemia. Per fini nutrizionali, l'albumina deve essere sostituita dalla nutrizione enterale, usando formulazioni basate su peptidi, o dalla nutrizione parenterale totale. Le già citate linee guida (3) concordano nello specificare che l'albumina non dev'essere utilizzata come fonte supplementare di proteine dei pazienti che necessitano di interventi nutrizionali, compresi ovviamente i malati terminali. Tuttavia esse indicano che 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 maggiore di 2 L/die;
- Albumina serica minore di 20 g/L, prosecuzione della diarrea nonostante la somministrazione di peptidi a catena corta e formulazioni di minerali,
- Nessun'altra causa che giustifichi la diarrea.

REAZIONI AVVERSE INDOTTE DALLA SOMMINISTRAZIONE DI ALBUMINA

Reazioni immediate possono essere di tipo allergico con febbre, brividi, nausea, vomito, orticaria, ipotensione, aumento della salivazione, effetti su respiro e frequenza cardiaca. Uno studio multicentrico prospettivo sull'incidenza di reazioni anafilattoidi ai sostituti colloidali del plasma riporta valori dello 0,099% con l'albumina, dello 0,058% all'idrossietilamido. L'incidenza è più elevata con destrano e gelatine (0,34%) (18).

L'infusione molto rapida (20-50 ml/minuto) di albumina umana può produrre una rapida caduta della pressione arteriosa media (da 20 mm Hg al collasso cardiocircolatorio). Ciò è dovuto alla presenza di attività attivante la precallieina (PKA) e di frammenti di fattore di Hageman. Sebbene la determinazione della PKA sia inclusa nei controlli dell'albumina umana, non tutti i preparati sono totalmente esenti da questo rischio. Nell'anziano, l'infusione di albumina dovrebbe essere accompagnata da monitoraggio delle condizioni cliniche per evitare il rischio di precipitare lo scompenso cardiaco. Lo stesso vale per i pazienti che potrebbero sviluppare insufficienza cardiaca congestizia, nei quali sono più pericolose le soluzioni di albumina al 20-25%. Una possibilità teorica è che l'albumina possa trasmettere l'agente responsabile della malattia di Creutzfeld-Jakob. Per questo vi è una legislazione in evoluzione che riguarda la donazione.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

L'ALBUMINA NON È INDICATA NELLE SEGUENTI CONDIZIONI

- Assenza di edemi ed ipotensione acuta
- Malnutrizione: l'albumina non modifica la prognosi
- Cicatrizzazione ferite: utilizzo privo di fondamento scientifico
- Mobilizzazione ascite: inefficace
- Ustione, nelle prime 24 ore: a causa dell'alterata permeabilità
- Nefrosi cronica: rapidamente escreta; non ha effetto sugli edemi né sulle lesioni renali
- Enteropatie protidodisperdenti e malassorbimento
- Pancreatiti acute e croniche
- Dialisi
- Ischemia cerebrale

In generale, l'albumina non è indicata in tutte le ipoalbuminemie croniche.

INDICAZIONI OCCASIONALMENTE APPROPRIATE (OVE SIANO SODDISFATTI ULTERIORI CRITERI)

- Sindrome da distress respiratorio nell'adulto
- Resezione epatica
- Edema cerebrale
- Sindrome di Lyell

INDICAZIONI GENERALMENTE APPROPRIATE ALL'USO DI ALBUMINA

- Shock ipovolemico non responsivo all'uso combinato di cristalloidi e colloidi
- Plasmaferesi terapeutica
- Ustione grave
- Nel neonato: ipoalbuminemia grave e/o iperbilirubinemia grave
- Cirrosi epatica con paracentesi di almeno 4 litri
- Sindrome nefrosica severa proteino-dipendente con edema massivo con indizi di ipovolemia (ipotensione, tachicardia) in associazione alla terapia diuretica
- Trapianto epatico (con ipoalbuminemia < 2,5 g/dl ed Ht >30%)

ASPETTI ORGANIZZATIVI

MODULO DI RICHIESTA

Il nuovo modello per la richiesta di albumina è allegato alla presente linea guida, tale modulo sostituisce quello in vigore precedentemente. È necessario compilare la richiesta in tutte le sue parti e allegare il referto del laboratorio di analisi. Richieste parzialmente compilate e/o prive di allegato saranno considerate inevitabili. Va segnalato ai Medici la necessità di documentare in cartella clinica i risultati del trattamento terapeutico, includendo anche gli opportuni dati di laboratorio e il rispetto della nota AIFA n. 15 (che ne limita la prescrizione a carico del SSN) per il paziente in dimissione.

NOTA AIFA 2004 N. 15

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, è limitata alle seguenti condizioni

- dopo paracentesi evacuativa nella cirrosi epatica;
- grave ritenzione idrosalina nella cirrosi ascitica, nella sindrome nefrosica o nelle sindromi da malassorbimento (ad es. intestino corto post-chirurgico o da proteino-dispersione), non responsiva a un trattamento diuretico appropriato, specie se associata ad ipoalbuminemia ed in particolare a segni clinici di ipovolemia.

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

COME CALCOLARE LA DOSE DI ALBUMINA

Portare il valore dell'albuminemia a 2.5-3 g/dl. La dose necessaria viene calcolata applicando la seguente formula:

$$\text{Dose (g)} = [\text{albuminemia desiderata (g/L)} - \text{albuminemia attuale (g/L)}] \times \text{vol. plasmatico (0.04L/kg)} \times 2 \text{ (se disponib. Albuminemia)}$$

$$\text{Dose (g)} = [\text{protidemia desiderata (g/L)} - \text{protidemia attuale (g/L)}] \times \text{vol. plasmatico (0.04L/kg)} \times 2 \text{ (se disponib. Protidemia totale)}$$

Tempo di emivita dell'albumina = 21 gg. in assenza di una sindrome proteino-disperdente

VALUTAZIONE DELL'ADESIONE ALLE LINEE-GUIDA

Il Comitato per il Buon Uso del Sangue e la Farmacia Ospedaliera decideranno di verificare periodicamente (indagine a campione) l'adesione alle linee-guida. Tale verifica avverrà in particolare qualora l'utilizzo eccedesse considerevolmente il consumo previsto, considerata la complessiva rarità delle indicazioni appropriate.

Bibliografia

1. Utilisation des solutions d'albumine humaine en anesthésie-réanimation chirurgicale de l'adulte. Recommandations du jury. ann. Fr. Anesth. Réanim. 15: 414-423, 1996
2. Yim J.M. *et al.* Albumin and protein colloid solution use in US Academic Health Centers. Arch. Interna. Med. 155: 2450-2554, 1995
3. Vermeleum L.C. *et al.* A paradigm for consensus. The University Hospital Consortium guidelines for the use of albumin, non protein colloid and crystalloid solutions. Arch. Intern. Med. 155: 373-379, 1995
4. Schierhout G. *et al.* Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomized trials. BMJ 316: 961-964, 1998
5. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. BMJ 316: 235-240, 1998
6. Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after Human Albumin Administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2001; 135:149-64
7. The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med 350: 2247-2256, 2004
8. Therapeutic Drugs. C. Dollery (Ed.) Churchill Livingstone, London UK, 1991
9. Ruiz-Del-Arbol L. *et al.* Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. Gastroenterology 113: 579-586, 1997
10. Gines P, Cárdenas A, Arroyo V and Rodès J. Management of Cirrhosis and Ascites. N Engl J Med 2004; 350:1646-1654.
11. 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;38:258-266.
12. Garcia-Campèan D. *et al.* Total therapeutic paracentesis (TTP) with and without intravenous albumin in the treatment of cirrhotic tense ascites: a randomized controlled trial. Liver 13: 233-238, 1993
13. Wilkinson P. *et al.* The effect of repeated albumin infusion in patients with cirrhosis. Lancet 2: 1125-1129, 1962
14. Yoshimura A. *et al.* Aggravation of minimal change nephrotic syndrome by administration of human albumin Clin. Nephrol. 37: 109-114, 1992
15. Akcicek F. *et al.* Diuretic effect of furosemide in patients with nephrotic syndrome: it is potentiated by intravenous albumin? BMJ 310: 162-163, 1992
16. Hastings G.E. *et al.* The therapeutic use of albumin. Arch. Fam. Med. 1: 281-287, 1992
17. Goldwasser P. *et al.* Association of serum albumin and mortality risk. J. Clin. Epidemiol 50: 693-703, 1997
18. Laxenaire M.C. *et al.* Le Groupe français d'étude de la tolérance des substituts plasmatiques. Réactions anaphylacticoïdes aux substituts plasmatiques. Réactions anaphylacticoïdes aux substituts colloïdaux du plasma: incidence, facteurs de risque, mécanismes. Enquête prospective multicentrique française. Ann. Fr. Anesth. Réanim. 13: 301-310, 1994
19. Runyon B.A. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. Hepatology 27: 264-272, 1998
20. Gentilini P. *et al.* Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. J. Hepathol. 30: 639-645, 1999
21. Ministero della Salute. Note AIFA 2004: nota 15- Albumina umana