



**DPF DIPARTIMENTO SANITA' PESCARA  
DPF003 SERVIZIO ASSISTENZA FARMACEUTICA  
DPF003002 UFFICIO APPROPRIATEZZA FARMACI E DISPOSITIVI MEDICI**

**DGR n. 400 del 08/07/2024**

**OGGETTO:** INTERVENTI IN MATERIA FARMACEUTICA AI FINI DEL CONTENIMENTO DELLA SPESA E DELLA APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA - PROTOCOLLO PER L'USO APPROPRIATO DELL'ALBUMINA UMANA.



Direzione Generale della Regione

*DRG009 Servizio Assistenza Atti del Presidente e della Giunta Regionale*

**Riunione di Giunta del:** 08/07/2024

**Presidente:** MARCO MARSILIO

<b>Componenti della Giunta:</b>	EMANUELE IMPRUDENTE	PRESENTE
	MARCO MARSILIO	PRESENTE
	MARIO QUAGLIERI	ASSENTE
	NICOLETTA VERÌ	PRESENTE
	ROBERTO SANTANGELO	ASSENTE
	TIZIANA MAGNACCA	PRESENTE
	UMBERTO D'ANNUNTIIS	PRESENTE



**DPF DIPARTIMENTO SANITA' PESCARA**  
**DPF003 SERVIZIO ASSISTENZA FARMACEUTICA**  
**DPF003002 UFFICIO APPROPRIATEZZA FARMACI E DISPOSITIVI MEDICI**

INTERVENTI IN MATERIA FARMACEUTICA AI FINI DEL CONTENIMENTO  
**OGGETTO:** DELLA SPESA E DELLA APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA -  
PROTOCOLLO PER L'USO APPROPRIATO DELL'ALBUMINA UMANA.

**LA GIUNTA REGIONALE**

**PREMESSO** che i Medicinali PlasmaDerivati (di seguito MPD) sono specialità farmaceutiche prodotte attraverso processi di lavorazione industriale del plasma, che in Italia proviene da donatori volontari e non remunerati, attraverso procedure di aferesi produttiva o dalle donazioni di sangue intero, tramite la separazione dagli altri emocomponenti. I MPD esercitano un ruolo chiave, e talora non sostituibile, nel trattamento di molte condizioni cliniche acute e croniche;

**VISTO** il Decreto del Ministro della Salute dicembre 2016 recante “Programma nazionale plasma e medicinali plasmaderivati anni 2016-2020” il quale recita che “...E' necessario che l'impiego dei MPD venga ricondotto a livelli coerenti con le migliori evidenze scientifiche disponibili di efficacia clinica, in conformità con raccomandazioni e LG internazionali e/o nazionali aggiornate e di elevata qualità, supportate da Società scientifiche e Panel di esperti. Fermi restando i livelli anche inferiori di domanda registrati in Italia e in Europa, in contesti di elevata appropriatezza prescrittiva, sulla base delle evidenze disponibili è da considerarsi inappropriato (e quindi da non superare) una domanda di albumina superiore a 400 grammi per 1000 unità di popolazione, in assenza di documentate peculiarità epidemiologiche e cliniche...”;

**VISTO** il Decreto 1^ agosto 2023 con cui, in applicazione dell'art. 14, comma 2 della Legge 21 ottobre 2005, n. 219 recante “Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati” è stato approvato il “Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2023”;

**DATO ATTO** che:

- nel citato Programma viene riportata la domanda totale di albumina (espressa in g. e g./1000 pop.) per gli anni 2019-2021, “...in crescita costante nel Paese, pur non essendoci evidenze scientifiche a supporto di tale aumentato consumo, sebbene il menzionato programma nazionale plasma e medicinali plasmaderivati richiedesse esplicitamente uno stretto

*monitoraggio nella domanda di questo MPD considerando inappropriato un uso superiore a 400 g. per 1000 unità di popolazione/anno...”;*

- dai dati ivi riportati, si evince che la variabilità regionale è molto elevata, avendo registrato nel 2021 una domanda che va da 372 gr. per unità di popolazione della PA di Bolzano a 807 g. per unità di popolazione in Abruzzo- con una media nazionale pari a 651 gr. -, dati non giustificati da documentate peculiarità epidemiologiche e cliniche;

**PRECISATO** che nello schema di decreto recante “Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti per l’anno 2024” – già approvato dalla Commissione Salute e in corso di approvazione dalla Conferenza stato-Regioni - tale dato risulta essere stato nell’anno 2023 in ulteriore crescita, attestandosi per la regione Abruzzo a 833 g. per unità di popolazione in Abruzzo;

**RICHIAMATA** la DGR n. 256 del 09.05.2024 recante “PROGRAMMA DI AUTOSUFFICIENZA REGIONALE DEL SANGUE E DEI SUOI PRODOTTI ANNO 2024 - DOCUMENTO DI PROGRAMMAZIONE, MONITORAGGIO E CONTROLLO DELLE ATTIVITA’ ASSOCIATIVE E DI RACCOLTA” con la quale sono stati approvati i documenti, predisposti dal Centro Regionale Sangue di concerto con i rappresentanti delle Associazioni e Federazioni di donatori di sangue e della CRI riconosciute a livello regionale e con i Direttori delle strutture trasfusionali delle aziende sanitarie, recanti:

- “Programma regionale autosufficienza di globuli rossi e medicinali plasmaderivati – Anno 2024”;
- “Documento di programmazione, monitoraggio e controllo delle attività di donazione e raccolta del sangue e degli emocomponenti per l’anno 2024”;

**DATO ATTO** che il citato Programma per l’autosufficienza regionale del sangue e dei suoi prodotti per l’anno 2024 – approvato con DGR 256/2024 – contempla 1) PROGRAMMAZIONE AUTOSUFFICIENZA GLOBULI ROSSI – ANNO 2024 e 2) PROGRAMMAZIONE AUTOSUFFICIENZA PLASMA E MEDICINALI PLASMADERIVATI (MPD), quest’ultima parte sviluppa gli aspetti di seguito riportati:

## 2. PROGRAMMAZIONE AUTOSUFFICIENZA PLASMA E MEDICINALI PLASMADERIVATI (MPD)

2.1. Domanda regionale dei principali MPD anno 2024;

2.2. Produzione plasma uso industriale anno 2023: verifica obiettivi programmati;

2.3. Programmazione produzione plasma uso industriale: anno 2024:

2.4. Monitoraggio obiettivi della produzione plasma uso industriale: anno 2024;

2.5. Piano di distribuzione dei farmaci plasmaderivati prodotti in “conto lavorazione”: anno 2024;

2.6. Valorizzazione economica della produzione programmata di plasma per uso industriale: anno 2024;

2.7. Valorizzazione economica produzione e distribuzione programmata di MPD in “conto lavorazione”: anno 2024;

2.8. Vantaggio economico complessivo della produzione regionale di MPD in “conto lavorazione”;

2.9. Considerazioni in merito all’appropriatezza dell’utilizzo clinico dei MPD;

**ATTESO** che nel predetto “Programma regionale autosufficienza di globuli rossi e medicinali plasmaderivati – Anno 2024”; la parte relativa alla citata DGR 428/2023 si attesta che “...*come per le emazie, anche il raggiungimento degli obiettivi di produzione di plasma per uso industriale e MPD per gli anni 2020, 2021 e 2022 è stato fortemente condizionato dall’impatto della Pandemia COVID 19, sia a livello regionale che nazionale. A ciò si aggiunge che negli anni della Pandemia COVID 19 si è anche registrato un drammatico calo della raccolta di plasma commerciale anche negli Stati Uniti, la cui produzione sostiene circa il 50% del fabbisogno complessivo dei Paesi dell’Unione Europea. Tutto questo ha comportato una progressiva erosione del magazzino NAIP che sempre meno riesce ad essere in grado di ammortizzare eventuali problemi legati alla filiera industriale di produzione di MPD, tipo ritardo nel rilascio di lotti o blocco di lotti per mancato superamento dei controlli di qualità. Conseguentemente, come già verificatosi nel corso del 2023, anche nel 2024 le Regioni potrebbero trovarsi di fronte alla necessità di dover affrontare un problema di “shortage” di alcuni farmaci plasmaderivati, in particolare di albumina e immunoglobuline polivalenti, causato dalla contestuale riduzione di disponibilità sia dal “conto lavorazione” che dal mercato commerciale a fronte di una domanda estremamente elevata e in crescita continua.... Altro obiettivo per il 2024 è quello di lavorare, di concerto con il Servizio farmaceutico regionale, le Farmacie ospedaliere aziendali e con i principali prescrittori, sulla appropriatezza prescrittiva principalmente di albumina, partendo dal benchmark nazionale della domanda definito dal Centro Nazionale Sangue che vede l’Abruzzo tra le regioni a maggiore consumo in Italia ed elevato rischio di inappropriata prescrittiva....”;*

**DATO ATTO** che tra gli interventi organizzativi e le azioni di miglioramento previste dal Programma regionale autosufficienza di globuli rossi e medicinali plasmaderivati anno 2024 viene dato espressamente mandato alle Direzioni Aziendali di predisporre, in collaborazione con il competente Servizio del Dipartimento Sanità, il Centro Regionale Sangue e tutti gli attori coinvolti, uno specifico Progetto finalizzato a garantire l’autosufficienza e l’utilizzo appropriato di plasma e medicinali plasmaderivati, realizzato secondo diverse linee di indirizzo tra cui si evidenziano:

- la stesura di un Protocollo per appropriatezza prescrittiva di IG polivalenti (EV e sottocute) e Albumina, anche sulla base delle indicazioni e/o Linee Guida emanate dal competente Servizio del Dipartimento Sanità in collaborazione con il Centro Regionale Sangue, le Farmacie Ospedaliere, i Responsabili dei Servizi Trasfusionali e i principali prescrittori;
- Programmi di formazione specifica destinati ai prescrittori;

**PRECISATO** che gli interventi organizzativi prioritari e le azioni di miglioramento che le Aziende Sanitarie ed i Servizi Trasfusionali, con il coordinamento del Servizio Assistenza Farmaceutica del Dipartimento Sanità e del Centro Regionale Sangue, dovranno garantire al fine di sostenere il raggiungimento degli obiettivi di autosufficienza previsti dal Programma per l’autosufficienza regionale del sangue e dei suoi prodotti per l’anno 2024 prevedono, tra gli altri, il miglioramento dell’appropriatezza dei consumi di emocomponenti e medicinali plasmaderivati;

**ATTESO** che l’utilizzo di farmaci a base di Albumina umana è regolato dalla Nota AIFA 15 e che 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 a largo volume nella cirrosi epatica
- grave ritenzione idrosalina nella cirrosi ascitica, nella sindrome nefrosica o nelle sindromi da malassorbimento (ad es. intestino corto post-chirurgico o da proteino-disperzione), non responsiva a un trattamento diuretico appropriato, specie se associata ad ipoalbuminemia e in particolare a segni clinici di ipovolemia

**CONSIDERATO** che:

- l'albumina è un importante sostituto plasmatico del sangue intero e viene utilizzata, nella pratica clinica, per trattare l'ipovolemia e per la correzione dell'ipo-albuminemia;
- come documentato dalle evidenze riportate nel testo della nota AIFA <https://www.aifa.gov.it/nota-15>, l'ipoalbuminemia di per sé non è un'indicazione all'infusione di albumina;
- l'uso di albumina o di altri colloidali in pazienti in condizioni critiche associate o no a ipovolemia non è preferibile all'uso di soluzioni di cristalloidi;
- le soluzioni concentrate di albumina hanno specifiche indicazioni nella cirrosi, rappresentate dalla protezione della funzione renale post-paracentesi e nella peritonite batterica spontanea;
- il plasma e i sostituti del plasma sono spesso usati in pazienti molto gravi, in condizioni instabili. Pertanto è necessario un controllo molto accurato e la terapia idratante ed elettrolitica dovrebbe essere di continuo aggiustata in base alle condizioni del paziente;
- l'albumina non è rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale per altre indicazioni autorizzate;
- il trattamento con albumina, rimborsabile dal SSN solo per le condizioni identificate dalla Nota AIFA 15, è spesso soggetto ad uso non appropriato, sia in ospedale sia nella pratica extraospedaliera;

**ATTESO** che, in considerazione della scarsa disponibilità, dell'alto costo del farmaco e del perdurare di uno stato di carenza a livello nazionale, si rende necessario razionalizzare l'impiego dell'albumina umana, subordinandone l'utilizzo alle prove di efficacia esistenti; le meta analisi hanno sottolineato la necessità di rivalutare l'efficacia e la sicurezza dell'uso dell'albumina e di elaborare delle linee guida appropriate per l'uso della stessa;

**RITEUTO** di dover necessariamente intervenire per migliorare la gestione dell'appropriatezza di utilizzo clinico dell'albumina umana nelle AASSLL della Regione Abruzzo, riconducendo le prescrizioni alle disposizioni di dell'autorità regolatoria ed alle Linee Guida nazionali ed internazionali, ponendo particolare attenzione alla verifica della eleggibilità del paziente ed alla congruità della durata della terapia rispetto alle condizioni di utilizzo;

**PRECISATO** che:

- nelle condizioni cliniche non riportate nella nota AIFA n. 15, per cui risulta comunque indicata la somministrazione di albumina umana, la prescrizione non può avvenire a carico del SSN, ma risulta interamente a carico del paziente;
- la Nota AIFA n. 15 rappresenta, quindi, uno strumento regolatorio che, pur non interferendo con la libertà prescrittiva del medico, definisce lo specifico ambito di rimborsabilità del farmaco, in quanto individua le indicazioni che ogni medico deve obbligatoriamente rispettare per potere prescrivere Albumina sul territorio a carico del Servizio Sanitario Regionale.

**VISTO** il documento elaborato dal Servizio Assistenza Farmaceutica del Dipartimento Sanità della Regione Abruzzo –con il supporto del Centro Regionale Sangue e del Gruppo di Lavoro sull’appropriatezza prescrittiva in ambito farmaceutico di cui alla Determina dirigenziale DPF003/144 del 25.10.2022 - – titolato “*PROTOCOLLO PER L’USO APPROPRIATO DELL’ALBUMINA UMANA*” (**allegato 1** parte integrante e sostanziale del presente atto) redatto sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, che costituisce una indicazione vincolante per i medici prescrittori all’utilizzo dell’albumina in ambito ospedaliero ed extraospedaliero, con l’obiettivo di razionalizzare i consumi, evitando che l’uso inappropriato unito alla carenza possa precludere il trattamento nei casi in cui risulti indicato, appropriato e infungibile il ricorso a tale terapia;

**ATTESO** che:

- il protocollo elaborato rappresenta una sinossi delle evidenze scientifiche disponibili;
- la sua applicazione ha lo scopo di evitare il rischio di un uso non appropriato del farmaco in adesione agli indirizzi di razionalizzazione dei consumi in linea alle direttive del Sistema Sanitario Regionale;

**RITENUTO** al fine di perseguire a livello regionale e aziendale l’obiettivo del raggiungimento dell’autosufficienza degli emoderivati ed allocare al meglio le risorse terapeutiche disponibili, di dover prendere atto e approvare il documento predisposto dal Servizio Assistenza Farmaceutica del Dipartimento Sanità della Regione Abruzzo –con il supporto del Centro Regionale Sangue e del Gruppo di Lavoro sull’appropriatezza prescrittiva in ambito farmaceutico di cui alla Determina dirigenziale DPF003/144 del 25.10.2022 – titolato “*PROTOCOLLO PER L’USO APPROPRIATO DELL’ALBUMINA UMANA*” (**allegato 1** parte integrante e sostanziale del presente atto) sull’utilizzo appropriato di albumina umana;

**PRECISATO** che per meglio agevolare il clinico alla distinzione tra l’uso ospedaliero e l’uso destinato al paziente in dimissione, imprescindibile dal rispetto della nota AIFA 15 (che ne limita la prescrizione a carico del SSR), sono stati attivati 2 distinti modelli di prescrizione, parti integranti del predetto documento, come di seguito riportato:

- **Allegato 1a:** Modulo di richiesta alla Farmacia Ospedaliera per Indicazioni da NOTA AIFA 15 (a carico del SSN) prosiegua terapia domiciliare (da utilizzare anche in caso di paziente in ADI);
- **Allegato 1b:** Modulo di richiesta alla Farmacia Ospedaliera Indicazioni ospedaliere Extra NOTA AIFA 15);

**PRECISATO** altresì che, per tutte le indicazioni è necessario richiedere ed acquisire il consenso informato ai pazienti previsto dall' Allegato VII Punto G del D.M. 02/11/2015: *“Consenso informato alla trasfusione”* .  
**(allegato 1c);**

**RICHIAMATA** la DRG n. 14 del 17 gennaio 2023 recante *“Preso d'atto e approvazione del Programma operativo 2022-2024 Regione Abruzzo”* ove:

- tra le misure destinate alla Rete Trasfusionale (Obiettivo 2 - Miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva e della qualità delle cure) viene prevista all'azione 1 *“Migliorare l'appropriatezza prescrittiva di emocomponenti labili per uso trasfusionale e medicinali plasmaderivati”* al punto 1.2 la *“Definizione linee di indirizzo regionali per l'appropriatezza prescrittiva di emocomponenti labili per uso trasfusionale e medicinali plasmaderivati e per la gestione delle scorte”*;
- tra le misure destinate all'assistenza farmaceutica ed alla governance del farmaco (Obiettivo 1 - Contenimento spesa acquisti diretti) viene prevista all'azione 3 *“Migliorare l'appropriatezza prescrittiva in special modo per le categorie terapeutiche a maggiore spesa e a maggior rischio di inappropriatazza”* al punto 3.2 di *“Elaborare linee di indirizzo con la definizione di specifici indicatori oggetto di monitoraggio e di obiettivi di prescrizione ove possibile”*;

**DATO ATTO** che il presente atto non comporta oneri finanziari aggiuntivi a carico del bilancio regionale;

**VISTA** la L.R. n.77/1999 e ss.mm.ii.;

**DATO ATTO** che:

- il Dirigente del Servizio Assistenza Farmaceutica competente nelle materie trattate nel presente provvedimento, ha espresso il proprio parere favorevole in ordine alla regolarità tecnico amministrativa dello stesso, apponendovi la propria firma in calce;
- il Direttore del Dipartimento Sanità, apponendo la sua firma sul presente provvedimento, sulla base del parere favorevole di cui al precedente punto 1, attesta che lo stesso è conforme agli indirizzi, funzioni ed obiettivi assegnati al Dipartimento medesimo;

***A VOTI UNANIMI, espressi nelle forme di legge***

***DELIBERA***

***per le motivazioni specificate in premessa,***

***che qui si intendono integralmente trascritte e approvate***

1. di approvare il documento intitolato *“PROTOCOLLO PER L'USO APPROPRIATO DELL'ALBUMINA UMANA”* (**allegato 1** parte integrante e sostanziale del presente atto), predisposto - in armonia con quanto previsto dalla Nota AIFA 15 e previsto dalle Linee guida nazionali e internazionali in materia - dal Servizio Assistenza Farmaceutica del Dipartimento Sanità della Regione Abruzzo, con il supporto del Gruppo di Lavoro sull'appropriatezza prescrittiva in ambito farmaceutico di cui alla Determina dirigenziale DPF003/144 del 25.10.2022 e del Centro Regionale Sangue di cui al decreto del

- Commissario ad Acta n. 04 del 28 gennaio 2013;
2. di dare mandato ai Direttori Generali delle AASSLL di recepire e implementare a livello aziendale le indicazioni contenute nel documento di cui al precedente punto 1), dandone comunicazione al competente Servizio Assistenza Farmaceutica DPF003 del Dipartimento Sanità;
  3. di dare mandato al Dirigente del Servizio competente del Dipartimento Sanità e al Direttore del Centro Regionale Sangue di provvedere, per quanto rispettivamente di competenza, a tutti gli adempimenti necessari ai fini dell'attuazione del presente provvedimento, di svolgere attività di vigilanza in merito all'implementazione del Protocollo di cui al precedente punto 1);
  4. di definire quale indicatore di monitoraggio la domanda standardizzata per albumina per mille unità di popolazione (gr. albumina/ 1000 unità di popolazione) e assegnare alle AASSLL quale obiettivo di prescrizione 400 g. per 1000 unità di popolazione/anno, siccome stabilito dal Centro Nazionale Sangue nel Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti;
  5. di trasmettere il presente provvedimento per opportuna conoscenza e per gli adempimenti di competenza ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie Locali, ai Direttori delle Farmacie Ospedaliere e dei Servizi Trasfusionali, ai Responsabili dei Servizi farmaceutici territoriali delle AASSLL nonché al Direttore del Centro Regionale Sangue, al Centro Nazionale Sangue, all'Agenzia Italiana del Farmaco;
  6. di dare atto che il presente atto non comporta oneri finanziari aggiuntivi a carico del bilancio regionale;
  7. di trasmettere il presente atto al Tavolo di monitoraggio del Piano di Risanamento del Sistema Sanitario Regionale, costituito dal Ministero della Salute e dal Ministero dell'Economia e delle Finanze, per la dovuta validazione;
  8. di dare atto che il presente provvedimento non è soggetto a pubblicazione ai sensi dell'art. 23 del decreto legislativo 14 marzo 2013, n. 33;
  9. di pubblicare la presente deliberazione sul Bollettino Ufficiale della Regione Abruzzo.



**DPF DIPARTIMENTO SANITA' PESCARA  
DPF003 SERVIZIO ASSISTENZA FARMACEUTICA  
DPF003002 UFFICIO APPROPRIATEZZA FARMACI E DISPOSITIVI MEDICI**

**RIEPILOGO FIRME PROPOSTA DI DELIBERA**

ESTENSORE  
Stefania Melena  
*(Firmato elettronicamente)*

---

RESPONSABILE UFFICIO  
Veronica Scurti  
*(Firmato elettronicamente)*

---

DIRIGENTE  
DPF003 SERVIZIO ASSISTENZA FARMACEUTICA  
Stefania Melena  
*(Firmato digitalmente)*

---

DIRETTORE  
DPF DIPARTIMENTO SANITA' PESCARA  
Claudio D'Amario  
*(Firmato digitalmente)*

---

ASSESSORE  
A05 Salute; Famiglia e Pari Opportunità.  
Nicoletta Veri  
*(Firmato digitalmente)*

---



**RIEPILOGO ALLEGATI PARTE INTEGRANTE OMISSIS**

**Nome allegato:** Allegato 1\_protocollo\_albumina.pdf

**Impronta** 32B10439FA2436B0EBD1187B617C1A81479F3CF54EE0A359D2F3252E15E764DE



**DPF DIPARTIMENTO SANITA' PESCARA  
DPF003 SERVIZIO ASSISTENZA FARMACEUTICA  
DPF003002 UFFICIO APPROPRIATEZZA FARMACI E DISPOSITIVI MEDICI**

A pag. 3, nella parte narrativa, al capoverso introdotto da "ATTESO che nel predetto", DELE "; la parte relativa alla citata DGR 428/2023 si attesta che" ADDE ", di cui alla DGR256/2024, si attesta che". N. 2 postille approvate dalla Giunta regionale. La Segretaria della Giunta Regionale Dott.ssa Emanuela Grimaldi



## **RIEPILOGO FIRME DELIBERA**

**DPF DIPARTIMENTO SANITA' PESCARA  
DPF003 SERVIZIO ASSISTENZA FARMACEUTICA  
DPF003002 UFFICIO APPROPRIATEZZA FARMACI E DISPOSITIVI MEDICI**

*(Firmato digitalmente da)*

**MARCO MARSILIO  
PRESIDENTE**

Data: 08/07/2024 17:53:39

Nr. di serie certificato: 5268348803568529325

*(Firmato digitalmente da)*

**EMANUELA GRIMALDI  
SEGRETARIO**

Data: 08/07/2024 18:12:46

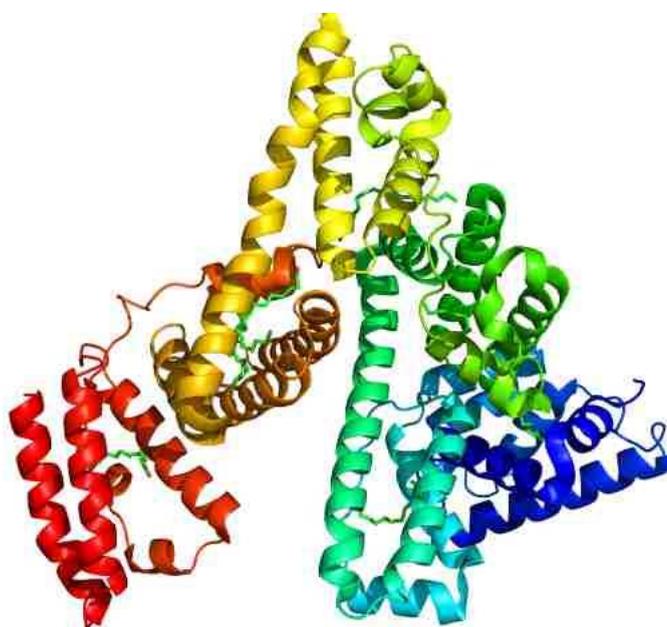
Nr. di serie certificato: 2022499533962917797

REGIONE  
ABRUZZO



## **Protocollo per l'uso appropriato di Albumina umana**

---



**ALLEGATO 1**

Servizio Assistenza Farmaceutica DPF003- Dipartimento Sanità Regione Abruzzo

Gruppo di lavoro Appropriatelyzza in ambito farmaceutico - Determina DPF003 144 del 25.10.2022

# Sommario

<b>1. INTRODUZIONE</b> .....	3
<b>1.1 Finalità del presente documento</b> .....	4
<b>2. PREMESSA</b> .....	5
<b>2.1 Ipoalbuminemia: meccanismo fisiopatologico</b> .....	5
<b>3 INDICAZIONI</b> .....	6
<b>3.1 Indicazioni da nota AIFA 15 - Prescrivibilità a carico del SSN</b> .....	7
<b>3.1.1 Paracentesi evacuativa a largo volume nella cirrosi epatica</b> .....	7
<b>3.1.2 Cirrosi epatica con ascite refrattaria</b> .....	8
<b>3.1.3 Sindrome nefrosica con grave ritenzione idrosalina,</b> .....	8
<b>3.1.4 Sindromi da malassorbimento</b> .....	8
<b>3.2 Indicazioni extra nota AIFA 15</b> .....	9
<b>3.2.1 Condizioni Acute</b> .....	9
<b>3.2.2 Condizioni Croniche</b> .....	10
<b>4 USO NON APPROPRIATO</b> .....	12
<b>5 EFFETTI COLLATERALI E REAZIONI AVVERSE</b> .....	12
<b>6 ASPETTI ORGANIZZATIVI</b> .....	13
<b>7 BIBLIOGRAFIA</b> .....	14
<b>Allegato 1.a MODULO PER LA PRESCRIZIONE DI ALBUMINA UMANA NOTA AIFA 15</b> .....	16
<b>Allegato 1.b MODULO PER LA PRESCRIZIONE DI ALBUMINA UMANA EXTRA NOTA AIFA 15</b> .....	17
<b>Allegato 1.c MODULO CONSENSO INFORMATO AL TRATTAMENTO CON EMODERIVATI</b> .....	19

## 1. INTRODUZIONE

L'albumina è la più abbondante proteina circolante del corpo umano (3,5-5 g/dl) ed è il principale modulatore della distribuzione dei fluidi nei vari compartimenti dell'organismo, importante sostituto plasmatico del sangue intero, rappresenta da sola circa il 50% del contenuto proteico plasmatico totale ed è responsabile del 70% della pressione oncotica plasmatica, da cui la sua importanza nella distribuzione dei fluidi nei compartimenti intra ed extravascolari.

L'albumina è formata da una singola catena polipeptidica di 585 amminoacidi con un peso molecolare di 66,5 kDa: viene sintetizzata interamente dalle cellule epatiche che la riversano direttamente nel torrente ematico, senza immagazzinarla.

In condizioni fisiologiche, la produzione di albumina, pari a 9-12 g/die nell'adulto, impegna solo il 20-30% delle cellule epatiche. Il fegato ha, quindi, una grande riserva funzionale che consente di aumentare la sintesi di albumina di 3-4 volte in caso di necessità.

Una volta prodotta, solo il 30-40% circola nel sangue, mentre il rimanente (60-70%) lascia il compartimento vascolare ad 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.

Per questi motivi, l'emivita circolatoria dell'albumina è di circa 16-18 ore, mentre la sua emivita complessiva varia da circa 12 a 20 giorni in giovani adulti sani. Il catabolismo dell'albumina è ubiquitario e si svolge al livello degli endoteli vascolari, principalmente, nei muscoli, fegato e reni.

L'albumina è comunemente utilizzata in una vasta gamma di impostazioni cliniche per migliorare l'emodinamica, per facilitare la rimozione dei fluidi e per gestire le complicanze della cirrosi. Attualmente, poche indicazioni basate sull'evidenza supportano l'uso di routine dell'albumina nella pratica clinica per migliorare i risultati dei pazienti<sup>[1]</sup>.

Con Decreto 1<sup>a</sup> agosto 2023 è stato approvato il "Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2023"; nel citato Programma viene riportata la domanda totale di albumina (espressa in g. e g./1000 pop.) per gli anni 2019-2021, "*...in crescita costante nel Paese, pur non essendoci evidenze scientifiche a supporto di tale aumentato consumo, sebbene il menzionato programma nazionale plasma e medicinali plasmaderivati (MPD) richiedesse esplicitamente uno stretto monitoraggio nella domanda di questo MPD considerando inappropriato un uso superiore a 400 g. per 1000 unità di popolazione/anno...*". Dai dati ivi riportati, si evince che la variabilità regionale è molto elevata, avendo registrato nel 2021 una domanda che va da 372 gr. per unità di popolazione della PA di Bolzano a 807 g. per unità di popolazione in Abruzzo - con una media nazionale pari 651 g. -, dati non giustificati da documentate peculiarità epidemiologiche e cliniche.

Nello schema di decreto recante "Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2024" – già approvato dalla Commissione Salute e in corso di approvazione dalla Conferenza Stato-Regioni - tale dato risulta essere stato nell'anno 2023 in ulteriore crescita, attestandosi per la regione Abruzzo a 833 g. per unità di popolazione in Abruzzo.

Con DGR n. 256 del 09.05.2024 è stato approvato il "Programma regionale autosufficienza di globuli rossi e medicinali plasmaderivati – Anno 2024"; nel predetto documento si evidenzia il paragrafo 2.9 recante "*Considerazioni in merito all'appropriatezza dell'utilizzo clinico dei MPD*" ed in particolare la tab. 45 intitolata

“Confronto tra fabbisogno stimato < domanda standardizzata per albumina per mille unità di popolazione – anno 2024” da cui si evince, sulla base del fabbisogno stimato dalle farmacie ospedaliere aziendali, un consumo inappropriato a livello regionale di 480.000 gr. circa pari al 95% del consumo totale, con notevoli differenze tra ASL (127,6% di consumo inappropriato presso la ASL Avezzano-Sulmona-L’Aquila e 203,4% presso la ASL di Pescara).

Tab.45 - Confronto tra fabbisogno stimato >domanda standardizzata per albumina per mille unità di popolazione –anno 2024. Fonte: elaborazione dati CRS

ASL	Abitanti	Fabbisogno stimato [g] (A)	Domanda standardizzata [g] (B)	Consumo inappropriato A-B [g]	Consumo inappropriato A-B [%]
ASL 201	287.806	262.000	115.122	146.878	127,6%
ASL 202	372.640	151.000	149.056	1.944	1,3%
ASL 203	313.110	380.000	125.244	254.756	203,4%
ASL 204	299.071	199.400	119.628	79.772	66,7%
<b>Totale Regione</b>	<b>1.272.627</b>	<b>992.400</b>	<b>509.051</b>	<b>483.349</b>	<b>95,0%</b>

Nella tab. 49 del medesimo documento si evidenzia che il valore economico della domanda inappropriata di 480.000 gr. è pari ad € 1.082.702 a livello regionale, a parità di consumi nel 2024 rispetto al 2023;

Tab.49 –Stima impatto economico domanda inappropriata albumina. Fonte: elaborazione dati CRS.

Domanda albumina 2024	(A)	(B)	(A-B)	
ASL	Fabbisogno Stimato[g]	Domanda Standardizzata[g]	Quota stimata domanda Inappropriata [g]	Valore economico domanda inappropriata [€]
ASL 201	262.000	115.122	146.878	329.006
ASL 202	151.000	149.056	1.944	4.355
ASL 203	380.000	125.244	254.756	570.653
ASL 204	199.400	119.628	79.772	178.688
<b>Totale Regione</b>	<b>992.400</b>	<b>509.051</b>	<b>483.349</b>	<b>1.082.702</b>

## 1.1 Finalità del presente documento

Il trattamento con albumina, rimborsabile dal SSN solo per le condizioni identificate dalla Nota AIFA 15 (di seguito riportate), è spesso soggetto ad uso non appropriato, sia in ospedale sia nella pratica extraospedaliera. In considerazione della scarsa disponibilità del farmaco e del prolungato stato di carenza, si rende necessario razionalizzare l’impiego della stessa, basandosi sulle prove di efficacia esistenti.

Il Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti per l’anno 2023 - tuttora vigente - ed il Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti per l’anno 2024 - in corso di approvazione dalla Conferenza Stato-Regioni – pongono come obiettivo strategico per le Regioni che l’impiego dei medicinali plasmaderivato (di seguito MPD) e del plasma ad uso clinico vengano ricondotti a livelli coerenti con le migliori evidenze scientifiche disponibili di efficacia clinica, in conformità con raccomandazioni e linee guida internazionali e/o nazionali aggiornate e di elevata qualità, supportate da Società scientifiche o Panel di esperti.

Fermi restando i livelli anche inferiori di domanda registrati in Italia e in Europa, in contesti di elevata appropriatezza prescrittiva, sulla base delle evidenze disponibili, sono da considerarsi inappropriati (e quindi da non superare) in assenza di documentate peculiarità epidemiologiche e cliniche:

- una domanda di immunoglobuline superiore a 110 grammi per mille unità di popolazione;
- una domanda di albumina superiore a 400 grammi per mille unità di popolazione.

Tra gli interventi organizzativi e le azioni di miglioramento previste dal Programma regionale autosufficienza di globuli rossi e medicinali plasmaderivati anno 2024 viene dato mandato alle Direzioni Aziendali di predisporre, in collaborazione con il competente Servizio del Dipartimento Sanità, il Centro Regionale Sangue e tutti gli attori coinvolti, uno specifico Progetto finalizzato a garantire l'autosufficienza e l'utilizzo appropriato di plasma e medicinali plasmaderivati, tra cui si evidenziano:

- la stesura di un Protocollo per appropriatezza prescrittiva di IG polivalenti (EV e sottocute) e Albumina, anche sulla base delle indicazioni e/o Linee Guida emanate dal competente Servizio del Dipartimento Sanità in collaborazione con il Centro Regionale Sangue, le Farmacie Ospedaliere, i Responsabili dei Servizi Trasfusionali e i principali prescrittori;
- Programmi formazione specifica destinati ai prescrittori.

Il presente documento rappresenta, pertanto, una sintesi delle evidenze scientifiche disponibili, che si traduce in raccomandazioni regionali, con l'obiettivo di razionalizzare i consumi, evitando che la carenza possa precludere il trattamento nei casi in cui risulti davvero appropriato il ricorso a tale terapia.

## 2. **PREMESSA**

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. Questa funzione, ovvero la *capacità oncotica* dell'albumina è dovuta per 2/3 ad un effetto osmotico diretto, correlato alla sua massa molecolare e all'elevata sua concentrazione plasmatica, per 1/3 è il risultato dell'effetto di 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).

L'albumina possiede, inoltre, molte altre proprietà biologiche dette *non oncotiche*, che non sono, cioè, legate alla regolazione della compartimentalizzazione dei fluidi.

Alcune di queste proprietà *non oncotiche* assumono particolare rilevanza, quali:

- *Il legame e trasporto di numerose molecole idrofobe endogene* (ad esempio, colesterolo, acidi grassi a catena lunga, bilirubina, tiroxina) ed *esogene* (ad esempio, numerosi farmaci come warfarin, salicilati, penicilline, furosemide, benzodiazepine e FANS come ibuprofene e ketoprofene);
- Neutralizzazione e detossificazione delle specie reattive dell'ossigeno e azoto;
- Mantenimento dell'integrità funzionale del microcircolo.
- Azione antitrombotica ed anticoagulante.
- Regolazione dell'equilibrio acido-base;
- Modulazione delle risposte immunitarie ed infiammatorie.

### 2.1 **Ipoalbuminemia: meccanismo fisiopatologico**

L'ipoalbuminemia è frequentemente osservata in pazienti ospedalizzati e può essere ricondotta a molteplici cause:

1. Ridotta sintesi
  - Cirrosi epatica (è la causa più comune);

- Sindromi di malassorbimento;
  - Rare anomalie genetiche (sintesi difettosa di albumina);
2. Aumentate perdite
    - Sindrome nefrosica;
    - Ustioni estese;
    - Enteropatia proteino-disperdente.
  3. Aumentato catabolismo
    - Neoplasie metastatizzate.

Il meccanismo fisiopatologico che sottende lo sviluppo di ipoalbuminemia non è ancora ben definito.

Di fatto l'ipoalbuminemia si associa a infiammazione, che incrementa la permeabilità capillare e la perdita di albumina sierica conducendo all'espansione dello spazio interstiziale e incrementando il volume di distribuzione dell'albumina [2].

L'ipoalbuminemia riflette lo stato infiammatorio che interferisce con un'adeguata fisiologica risposta a varie condizioni cliniche patologiche (chirurgia, neoplasie, sepsi, ecc.). Pertanto l'aumento o la riduzione dell'albumina sierica è espressione di miglioramento o peggioramento dello stato clinico.

Con le infusioni di albumina non è stata dimostrata una riduzione della richiesta di fluidi, del tasso di infezioni e della riduzione della mortalità nelle terapie intensive. Ciò potrebbe implicare che in tali condizioni non c'è un deficit di albumina o che la qualità di albumina disponibile non gioca un ruolo ottimale come agente antiossidante e come trasportatore.

Pertanto la gestione e la correzione delle cause di infiammazione sono determinanti per la risoluzione dell'ipoalbuminemia [3].

### 3 **INDICAZIONI**

Il ricorso all'albumina umana in alternativa ad altre strategie terapeutiche rappresentate da soluzioni di cristalloidi e colloidi non proteici, è ad oggi, ancora oggetto di controversie. Tale fenomeno trae origine da varie cause:

- incertezze ed eccesso di indicazioni,
- segnalazioni di difficoltà di reperimento,
- costi di trattamento, questi ultimi tanto più elevati quanto più i criteri di utilizzo non rispondono alle indicazioni cliniche dell'utilità del farmaco.

L'albumina può essere 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 cardiaca quali:
  - shock,
  - ipotensione acuta da perdita di sangue intero, plasma o liquidi,
  - emorragie,
  - ustioni,

- interventi chirurgici “maggiori”,
- traumi (come seconda scelta, solo nel caso in cui non ci sia risposta ai cristalloidi).

2. **Condizioni croniche** a bassa albuminemia:

- cirrosi epatica in fase avanzata,
- sindrome nefrosica,
- denutrizione.

Il rationale di utilizzo è in ogni caso legato alla sua azione sulla pressione oncotica, sull’espansione del volume plasmatico e alla sua funzione regolatoria sull’equilibrio acido-base.

Tenuto conto della rimborsabilità del farmaco da parte del SSN, le condizioni per cui risulta indicato l’uso dell’Albumina umana possono essere raggruppate in due macrocategorie e nello specifico:

1. Indicazioni da Nota AIFA 15
2. Indicazioni extra Nota AIFA 15

### 3.1 Indicazioni da nota AIFA 15 - Prescrivibilità a carico del SSN

L’Albumina umana è un farmaco prescrivibile in ambito extraospedaliero a carico del Servizio Sanitario Nazionale solo per determinate indicazioni, specificate nella Nota AIFA 15.

La Nota AIFA rappresenta, quindi, uno strumento regolatorio che, pur non interferendo con la libertà prescrittiva del medico, definisce lo specifico ambito di rimborsabilità del farmaco, in quanto individua le indicazioni che ogni medico deve **obbligatoriamente** rispettare per potere prescrivere Albumina sul territorio a carico del Servizio Sanitario Regionale.

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

#### 3.1.1 Paracentesi evacuativa a largo volume nella cirrosi epatica

La paracentesi evacuativa associata all’utilizzo di plasma expanders è considerata il trattamento di prima scelta nei pazienti cirrotici con ascite tesa o refrattaria e l’associazione con iplasma expanders è ampiamente utilizzata e approvata. In caso di paracentesi con volume > **5 litri**, è utile infondere per via endovenosa albumina (5-8 gr per litro di ascite rimossa preferendo preparazioni al 20-25%). La velocità di infusione non deve superare i 16g/h di albumina.

Quando la quantità di ascite rimossa è inferiore a 5 L, l'albumina può essere utilizzata in presenza di possibili rischi legati alla somministrazione di cristalloidi o colloidi sintetici <sup>[4]</sup> (sovraccarico di volume, insufficienza renale, coagulopatia).

### 3.1.2 Cirrosi epatica con ascite refrattaria

L'uso di Albumina è considerato appropriato in caso di cirrosi ascitica con grave ritenzione idrosalina non responsiva a un trattamento diuretico, e in particolare se associata ad ipoalbuminemia a segni clinici di ipovolemia. In questi casi, l'albumina può essere utilizzata anche se l'albuminemia è maggiore di 2,5 g/dl.

### 3.1.3 Sindrome nefrosica con grave ritenzione idrosalina,

in pazienti non responsivi a un trattamento diuretico appropriato, specie se associata ad ipoalbuminemia e in particolare a segni clinici di ipovolemia

L'uso di Albumina, in corso di sindrome nefrosica, trova indicazione se è presente <sup>[5]</sup>;

- grave ritenzione idrosalina non responsiva ad un trattamento diuretico appropriato;
- per breve periodo, l'uso può essere considerato appropriato, in associazione con i diuretici, **solo** in pazienti con:
  - albuminemia < 2g/dl;
  - ipovolemia marcata;
  - edema periferico o edema polmonare;
  - insorgenza di insufficienza renale acuta.

*(L'infusione di albumina in corso di sindrome nefrosica deve essere seguita immediatamente da terapia diuretica per via parenterale, perché l'albumina provoca un aumento della proteinuria che ne vanifica in tempi brevi ogni effetto sui livelli di albuminemia e sulla capacità di richiamo di acqua dal 3° spazio <sup>[6]</sup>)*

Nei pazienti con sindrome nefrosica non grave il trattamento con albumina dovrebbe essere evitato.

### 3.1.4 Sindromi da malassorbimento

L'albumina non deve essere utilizzata per fini nutrizionali.

Nei pazienti con diarrea, in condizioni di intolleranza alla nutrizione enterale, la somministrazione di albumina può essere utile **se coesistono tutte le seguenti condizioni**:

- volume della diarrea > 2,0L/die e/o albumina sierica < 2g/dl;
- prosecuzione della diarrea nonostante la somministrazione di peptidi a catena corta e formulazioni di minerali;
- nessuna altra causa che giustifichi la diarrea.

Esempi clinici più frequenti:

- grave ritenzione idrosalina nelle sindromi da malassorbimento per **intestino corto post-chirurgico**, non responsiva a un trattamento diuretico appropriato specie se associata ad ipoalbuminemia e in particolare a segni clinici di ipovolemia;
- grave ritenzione idrosalina nelle sindromi da malassorbimento da **proteino-dispersione**, non responsiva a un trattamento diuretico appropriato specie se associata ad ipoalbuminemia e in particolare a segni clinici di ipovolemia.

## 3.2 Indicazioni extra nota AIFA 15

### 3.2.1 Condizioni Acute

#### 1. Shock ipovolemico emorragico

L'uso di Albumina 5% è appropriato solo come seconda scelta.

Sono di prima scelta le soluzioni di cristalloidi e di colloidi non proteici, per espandere il volume circolante, ad eccezione dei seguenti casi:

- a. quando è richiesta una restrizione di sodio;
- b. quando è documentata una sensibilizzazione ai colloidi non proteici [7,8,9].

Come emerso dal Safe Study su pazienti ipovolemici, l'impiego di Albumina non modifica l'outcome rispetto ai cristalloidi.

#### 2. Plasmaferesi

Nella plasmaferesi l'impiego di albumina al 5% è appropriato solo nello scambio di grandi volumi di plasma, superiori a 20ml/Kg in un'unica seduta o 20ml/Kg/settimana in sedute successive [10,11]. Quando i volumi di plasma scambiati sono minori vanno considerate come alternative giustificate, sulla base del rapporto costo/efficacia, le soluzioni di cristalloidi o l'associazione di queste con albumina.

#### 3. Interventi di chirurgia maggiore

L'uso dell'Albumina è indicato in pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore (resezione epatica > 40%, ampie resezioni intestinali) solo se, dopo la normalizzazione della volemia, l'albuminemia sia inferiore a 2.0g/dl. La terapia di prima scelta è rappresentata dalle soluzioni di cristalloidi. Per qualunque altro tipo di intervento, l'uso dell'Albumina nell'immediato postoperatorio non è raccomandato [12,13].

#### 4. Sepsis grave e Shock settico

Nella sepsi, le funzioni non oncotiche dell'albumina possono giocare un ruolo rilevante, sia nel metabolismo dell'ossido nitrico sia nell'equilibrio acido-base, nonché nell'azione antiossidante. L'albumina è apparsa di beneficio nella diminuzione del burst ossidativo, della permeabilità endoteliale e nella prevenzione dei danni di ri-perfusione.

Le attuali raccomandazioni del gruppo "Surviving Sepsis Campaign" (2021) indicano i cristalloidi come trattamento di prima scelta per il supporto volemico dei pazienti con sepsi grave e shock settico. Nel caso di shock settico l'efficacia dei colloidi non è dimostrata da studi clinici [14]. L'albumina è consigliata, in associazione alle soluzioni di cristalloidi, nel caso il paziente richieda un cospicuo volume, troppo elevato da infondere con soli cristalloidi.

I colloidi sintetici, sulla base di consistenti evidenze, sono fortemente controindicati nel trattamento di pazienti con sepsi grave/shock settico [15,16,17, 18].

#### 5. Peritonite batterica spontanea (PBS)

E' stato dimostrato che in pazienti con PBS l'infusione di albumina al 20-25% (Il 1° giorno 1,5 g/Kg di albumina sierica infusa in 6 ore, il 3°giorno 1g/Kg di albumina sierica infusa in 3 ore), associata alla terapia antibiotica, aiuta a prevenire l'insorgenza della sindrome epatorenale e aumenta la probabilità di sopravvivenza [5,19] (Grado di raccomandazione 1C+).

#### 6. Ustione grave (> 30% della superficie corporea)

Non indicata nelle prime 24h, ossia durante la fase di elevata permeabilità capillare, quando vengono impiegate le soluzioni di cristalloidi. L'albumina può essere utilizzata solo come seconda linea di trattamento in caso di

mancata risposta ai cristalloidi o in caso di ustione >50% [11]. Tuttavia, studi recenti hanno dimostrato in alcuni casi risultati positivi anche nelle prime ore di trattamento soprattutto per i pazienti in età pediatrica [20].

#### 7. *Ittero neonatale grave con severa ipoalbuminemia*

L'uso di albumina è indicato solo dopo fototerapia ed exanguino-trasfusione [21].

#### 8. *Interventi di cardiocirurgia*

Negli interventi di cardiocirurgia l'albumina può essere utilizzata solo per l'espansione post-operatoria della volemia come trattamento di ultima scelta, dopo i cristalloidi e i colloid non proteici e solo quando è presente una o più delle seguenti condizioni:

- CEC >150 minuti;
- Bilancio idrico positivo > 1500 ml;
- Evidenza di elevate pressioni polmonari o di riempimento ventricolare sinistro (ecocardiografia transesofagea o monitoraggio pressorio polmonare).

I Cristalloidi e colloid non proteici vengono raccomandati come prima scelta; se inefficaci o in caso di controindicazione ai colloid non proteici come seconda scelta Albumina, sia nel periodo post operatorio sia per il priming dei circuiti per la circolazione extracorporea. L'associazione con colloid non proteici può essere preferibile per evitare l'accumulo di liquidi nell'interstizio polmonare [22,23].

#### 9. *Trapianti d'organo*

Nel postoperatorio del trapianto di fegato: l'Albumina è indicata per il controllo dell'ascite e dell'edema periferico e per rimpiazzare la perdita di liquido ascitico dal catetere di drenaggio. Essa va somministrata solo quando è presente una o più delle seguenti condizioni:

- a. Albumina <2,5g/dL;
- b. Pressione nei capillari polmonari inferiori a 12mmHg;
- c. Htc>30%.

Trapianto di rene: non esiste dimostrazione conclusiva che l'albumina e/o i colloid non proteici siano efficaci.

#### 10. *Nel postoperatorio del trapianto di cuore, ECMO, VAD*

L'Albumina è indicata per il trattamento dell'ipovolemia, al fine di evitare un aumento acuto del precarico, solo quando è presente una o più delle seguenti condizioni [24]:

- Albumina < 2.5 g/dl
- Hb >10 g/dl;
- Ridotta PVC, PAP sistolica e media, pressione di incuneamento;
- Evidenza ecocardiografica di ipovolemia.

### **3.2.2 Condizioni Croniche**

#### **1. Sindrome epato-renale**

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

Il trattamento di scelta è il trapianto epatico. L'uso di albumina è consigliato **solo** in associazione ai farmaci vasocostrittori (Terlipressina), in quanto tale combinazione si è dimostrata in grado di ridurre i valori di

creatinina sierica, aumentare la pressione arteriosa e diminuire l'attivazione del sistema renina-angiotensina in maniera statisticamente superiore rispetto alla sola Terlipressina (Albumina 1 g/Kg/die il 1° giorno e dal 2° giorno 20- 40g/die) [25].

La somministrazione di albumina (1 g/kg di peso corporeo per due giorni consecutivi) dovrebbe essere utilizzata per espandere il volume plasmatico per la diagnosi differenziale di SER. 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. Quando possibile, la dose dell'albumina dovrebbe essere calibrata 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 [26].

## 2. ADRS (Sindrome da distress respiratorio nell'adulto)

La sindrome da distress respiratorio dell'adulto è una condizione caratterizzata da grave insufficienza respiratoria acuta, causata da un aumento della permeabilità della barriera alveolo-capillare. Uno studio, eseguito su un numero limitato di pazienti, ha mostrato che l'uso di albumina è consigliato **solo** in combinazione con furosemide, per ridurre l'edema polmonare e migliorare gli scambi gassosi in pazienti con ipoalbuminemia. [24].

Nella tabella che segue sono riassunte le indicazioni fuori nota 15 che risultano comunque appropriate.

INDICAZIONI FUORI NOTA AIFA 15	
CONDIZIONI ACUTE	CONDIZIONI CRONICHE
1. Shock ipovolemico emorragico	1. Sindrome epato-renale
2. Plasmaferesi	2. Sindrome da distress respiratorio nell'adulto (ARDS)
3. Interventi di chirurgia maggiore	
4. Sepsi grave e Shock settico	
5. Peritonite batterica spontanea	
6. Ustione >30% della sup. corporea	
7. Ittero neonatale grave con severa ipoalbuminemia	
8. Interventi di cardiocirurgia	
9. Post-operatorio trapianto di fegato	
10. Post-operatorio trapianto di cuore	
11. Ossigenazione Extracorporea a Membrana (ECMO)	
12. Dispositivo di Assistenza Ventricolare (VAD)	

### 3. Calcolo della dose da somministrare

**Dose (g) = [albuminemia desiderata (g/dl) - albuminemia attuale (g/dl)] x volume plasmatico (0,4 dl/Kg) x 2**

La dose così calcolata sarà somministrata in modo da non superare 0,5 g/kg/die a velocità di infusione non superiore a 10 g/h, ad eccezioni di particolari situazioni cliniche.

### 4 USO NON APPROPRIATO

Indicazioni inappropriate all'uso dell'albumina

- Ipoalbuminemia cronica in assenza di edemi e/o ipotensione acuta;
- Malnutrizione (a scopo nutritivo);
- Interventi di chirurgia generale (post-operatorio);
- Cicatrizzazione delle ferite;
- Ascite responsiva ai diuretici;
- Ustioni nelle prime 24 h;
- Pancreatiti acute e croniche;
- Emodialisi;
- Ischemia cerebrale;
- Emodiluzione normovolemica acuta in chirurgia;
- Sindrome da iperstimolazione ovarica;
- Intervento chirurgico diverso da quelli riportati.

### 5 EFFETTI COLLATERALI E REAZIONI AVVERSE

L'albumina è solitamente ben tollerata. Tuttavia, sono possibili reazioni immediate di tipo allergico con febbre, brividi, nausea, vomito, orticaria, ipotensione, aumento della salivazione ed effetti sulla respirazione e sulla frequenza cardiaca <sup>[11,28,29]</sup>. Infusioni molto veloci di albumina umana (20 – 50 mL/minuto) possono causare una brusca caduta della pressione arteriosa sistemica e, nei soggetti anziani e in quelli a rischio di insufficienza cardiaca congestizia, può indurre un'insufficienza cardiaca congestizia manifesta, soprattutto quando vengono utilizzate le soluzioni più concentrate di albumina (20-25%). L'albumina è considerata un derivato del sangue sicuro dal punto di vista della trasmissione delle infezioni, anche se ci sono alcune dubbi sulla potenziale trasmissione dei prioni.

## 6 ASPETTI ORGANIZZATIVI

### Moduli di richiesta

I moduli per la richiesta di albumina – parte integrante del presente documento – sono di seguito riportati.

Al fine della dispensazione da parte della farmacia ospedaliera, è necessario compilare la richiesta in tutte le sue parti e allegare il referto del laboratorio di analisi, a corredo della stessa.

Richieste parzialmente compilate e/o prive di allegato non potranno essere evase.

Si evidenzia la necessità di documentare in cartella clinica i risultati del trattamento terapeutico, includendo anche gli opportuni dati di laboratorio.

Va, inoltre, segnalato che per meglio agevolare il clinico alla distinzione tra l'uso ospedaliero e l'uso destinato al paziente in dimissione - imprescindibile dal rispetto della nota AIFA n. 15 (che ne limita la prescrizione a carico del SSR) - sono stati predisposti due distinti modelli di prescrizione:

- **Allegato 1a:** Modulo di richiesta alla Farmacia Ospedaliera per Indicazioni da NOTA AIFA 15 (a carico del SSN) prosiegua terapia domiciliare (da utilizzare anche in caso di paziente in ADI)
- **Allegato 1b:** Modulo di richiesta alla Farmacia Ospedaliera Indicazioni ospedaliere Extra NOTA AIFA 15)

### **CONSENSO INFORMATO**

Si precisa infine che, per tutte le indicazioni terapeutiche previste dai moduli di richiesta, è necessario richiedere ai pazienti di acquisire il consenso informato previsto dall' **Allegato VII Punto G del D.M. 02/11/2015**: *“Consenso informato alla trasfusione”* (**allegato 1c**).

## **7 BIBLIOGRAFIA**

1. Jeannie Callum, Nikolaos J. Skubas, Aarti Bathla MPharm, et al. Use of Intravenous Albumin. A Guideline From the International Collaboration for Transfusion Medicine Guidelines. Chest 2024; <https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.02.049>
2. Peter B. Soeters, MD, PhD; Robert R. Wolfe, PhD and Alan Shenkin, PhD, FRCPath. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2018; 00: 1-13.
3. Paolo Caraceni, Marco Domenicali, Alessandra Tovoli, Lucia Napoli, Carmen Serena Ricci, Manuel Tufoni, Mauro Bernardi. Clinical indications for the albumin use: Still a controversial issue. European Journal of Internal Medicine. 24; 2013:721-728.
4. AISF-SIMTI Position Paper: The appropriate use of albumin in patients with liver cirrhosis". Blood Transfus 2016; 14: 8-22.
5. Haller C. Hypoalbuminemia in renal failure: pathogenesis and therapeutic considerations. Kidney and Blood Pressure Research, 2005, 28.5-6: 307-310.
6. Margaret Duffy, Shashank Jain, Nicholas Harrell, Neil Kothari, and Alluru S. Reddi. Albumin and Furosemide Combination for Management of Edema in Nephrotic Syndrome: A Review of Clinical Studies. Cells. 2015 Dec; 4(4): 622–630.
7. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med 2004; 350: 2247-56.
8. Liberati A, Moja L, Moschetti I, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. Intern Emerg Med 2006; 1: 243-5.
9. Perel P. Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev 2007.
10. Crookston, Kendall P., and T. L. Simon. "Physiology of apheresis." (2003): 71-93.
11. Prinoth O, Strada P. Proposta di linee guida al corretto uso dell'albumina. Il Servizio Trasfusionale, 2002, 3:5-10.
12. Vincent JL, Navickis RJ, Wilkes MM. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Crit Care Med 2004; 32: 2029-38.
13. University Hospital Consortium Guidelines. Technology Assessment: albumin, non protein colloid, and crystalloid solutions. UHC Publications, Update May 2000, Oak Brook Illinois: 35-9.
14. Diyar Saeed , David Feldman , Aly El Banayosy , Emma Birks , Elizabeth Blume , Jennifer Cowger , Christopher Hayward , Ulrich Jorde , Jamila Kremer et al. The 2023 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for Mechanical Circulatory Support: A 10- Year Update. J Heart Lung Transplant 2023 Jul; 42(7): e1-e222.
15. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive care medicine - March 2017, Volume 43, Issue 3, pp 304–377.

16. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, Fanizza C, Caspani L, Faenza S, Grasselli G, Iapichino G, Antonelli M, Parrini V, Fiore G, Latini R, Gattinoni L; ALBIOS Study Investigators. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014 Apr 10;370(15):1412-2.
17. Patel A1, Laffan MA2, Waheed U3, Brett SJ3. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ*. 2014 Jul 22;349.
18. Randomized controlled multicentre study of albumin replacement therapy in septic shock (ARISS): protocol for a randomized controlled trial. Sakr et al. *Trials* (2020) 21:1002.
19. SORT, Pau, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *New England Journal of Medicine*, 1999,341.6:403-409.
20. Müller Dittrich MH, Brunow de Carvalho W, Lopes Lavado E, Evaluation of the "Early" Use of Albumin in Children with Extensive Burns: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2016 Jun;17(6): e280-6.
21. Wong W., Fok T.F., Lee C.H. et al.: Randomized controlled trial comparison of colloid or crystalloid for partial exchange transfusion for treatment of neonatal polycythaemia. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal*. Ed 1997; 77: F115F118.
22. Russell, James A., Roberta J. Navickis, and Mahlon M. Wilkes. "Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery: meta-analysis of controlled trials." *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 18.4 (2004): 429-437.
23. Jegger D, Revelly JP, Horisberger J, von Segesser LK, Ruchat P. Establishing an association between aperioperative perfusion score system (PerfSCORE) and post-operative patient morbidity/mortality during CPB cardiac surgery. *Perfusion* 2007; 22: 311-316.
24. Saeed D., Feldman D., El Banayosy A., Birks E., Blume E., Cowger J., Hayward C., Jorde U., Kremer J. et al. The 2023 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for Mechanical Circulatory Support: a 10-year update. *J heart Lung Transplant* 2023 Jul; 42(7):e1-e222.
25. Sakr et al Randomized controlled multicentre study of albumin replacement therapy in septic shock (ARISS): protocol for a randomized controlled trial.. *Trials* (2020) 21:1002
26. 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
27. Gines P et al. Hepatorenal syndrome. *Lancet*, 2003,362,1819.
28. Prinoth O. Servizio Aziendale di Immunoematologia e Trasfusione - Comprensorio Sanitario di Bolzano. Terapia con emocomponenti e plasmaderivati: linee guida ed aspetti medico-legali. 2007 Jan;
29. Liumbruno G., Bennardello F., Lattanzio A., Piccoli P., Rossettias G., as Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Working Party. Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. *Blood Transfus*. 2009 Jul; 7(3): 216–234.

## MODULO PER LA PRESCRIZIONE DI ALBUMINA UMANA NOTA AIFA 15

Nome e Cognome dell'assistito _____	
Cod. Fiscale _____	Data di nascita _____
Reparto _____	
Diagnosi: _____	
Prescrizione: <input type="checkbox"/> prima prescrizione <input type="checkbox"/> prosecuzione terapia	
▪ Albuminemia g/dl: _____	Data esame: _____
▪ Peso (Kg): _____	
▪ posologia: _____	
▪ durata terapia: _____	

### INDICAZIONE NOTA AIFA 15

<b>MOTIVO DELLA RICHIESTA (barrare l'indicazione):</b>
<input type="checkbox"/> <b>dopo paracentesi evacuativa di grande volume nella cirrosi epatica:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Liquido ascitico &gt; 5litri</li> <li><input type="radio"/> Liquido ascitico &lt; 5litri in II<sup>a</sup> linea dopo terapia con cristalloidi</li> </ul>
<input type="checkbox"/> <b>grave ritenzione idrosalina non responsiva a precedenti trattamenti con diuretici con ipoalbuminemia ed una o più condizioni cliniche in:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> <u>Sindrome nefrosica:</u> <i>Albuminemia &lt; 2gr/dl e &lt; 2,5gr/dl nei bambini e</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ipovolemia marcata: ematocrito &lt;30%</li> <li>▪ Edema periferico o polmonare</li> <li>▪ Insorgenza di IRA</li> </ul> </li> <li><input type="radio"/> <u>Cirrosi ascitica refrattaria</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Albumina &lt; 2,5 g/dl</li> <li>▪ Albumina &gt; 2,5 gr/dl con ipovolemia marcata: ematocrito &lt;30%</li> </ul> </li> <li><input type="radio"/> <u>Sindrome da malassorbimento:</u> <i>intestino corto post chirurgico, proteino dispersione (albuminemia ≤2 g/dl)</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Volume diarrea &gt; 2L/die e/o albumina sierica &lt; 2g/dl</li> <li>▪ Diarrea non responsiva a trattamento con peptidi a catena corta e formulazioni di minerali</li> </ul> </li> </ul>

**Si allega referto di laboratorio (valore di albuminemia da test diretto)**

Data \_\_\_\_\_

Firma e Timbro del medico \_\_\_\_\_

### SEZIONE A CURA DEL FARMACISTA

Si consegnano in data _____ n° flaconi _____
Firma farmacista _____ Durata terapia max 3 giorni.

**MODULO PER LA PRESCRIZIONE DI ALBUMINA UMANA EXTRA NOTA AIFA 15**

Nome e Cognome dell'assistito .....
Cod. Fiscale .....                      Data di nascita .....
Reparto .....
Diagnosi: _____ Prescrizione: <input type="checkbox"/> prima prescrizione <input type="checkbox"/> prosecuzione terapia
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Albuminemia g/dl: _____                      Data esame: _____</li> <li>▪ Peso (Kg): _____</li> <li>▪ posologia: _____</li> <li>▪ durata terapia: _____</li> </ul>

**INDICAZIONE EXTRA NOTA AIFA 15**

<b>TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA</b>
<b>MOTIVO DELLA RICHIESTA</b> (barrare l'indicazione)
<input type="checkbox"/> <b>ADRS:</b> sindrome da distress respiratorio nell'adulto con ipoalbuminemia ( <i>In associazione con furosemide</i> )
<input type="checkbox"/> <b>Ittero neonatale grave con severa ipoalbuminemia</b> ( <i>Solo dopo fototerapia ed exanguinotrasfusione</i> )
<input type="checkbox"/> <b>Peritonite batterica spontanea</b> ( <i>In associazione con opportuna terapia antibiotica</i> )
<input type="checkbox"/> <b>Plasmaferesi terapeutica:</b> scambio di grandi volumi di plasma > 20ml/Kg con albumina al 5%
<input type="checkbox"/> <b>Sepsi e grave shock settico</b> ( <i>Volume &gt;30 ml/ kg</i> )
<input type="checkbox"/> <b>Sindrome epato-renale di tipo I</b> ( <i>in associazione con farmaci vasocostrittori – terlipressina</i> ) 1°giorno: 1 g/Kg/die Dal 2° giorno: 20-40 g/die fino a sospensione dei vasocostrittori
<input type="checkbox"/> <b>Trapianto di cuore</b> <input type="checkbox"/> <b>ECMO</b> <input type="checkbox"/> <b>VAD</b> solo se presenti uno o più condizioni: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Albumina &lt; 2,5 g/dl</li> <li>○ Hb &gt; 10 g/dl</li> <li>○ Ridotta PVC, PAP sistolica e media, pressione di incuneamento</li> </ul>
<input type="checkbox"/> <b>Trapianto di fegato</b> in presenza di una o più delle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Albuminemia ≤ 2,5 g/dl</li> <li>○ Pressione nei capillari polmonari &lt; 12 mmHg</li> <li>○ Htc &lt; 30%</li> </ul>

## TRATTAMENTO DI SECONDA LINEA

Solo dopo trattamento con **Cristalloidi e colloidi non proteici** (1° scelta)

**SI** Indicare quali: \_\_\_\_\_

**NO** prosegue solo in caso di intolleranza documentata (allegare scheda ADR)

**Chirurgia maggiore**  
(con *Albuminemia*  $\leq 2$  g/dl)  
Resezione epatica > 40%, ampie resezioni intestinali

**Interventi di cardiocirurgia con *Albuminemia*  $\leq 2,5$  g/dl**

- CEC > 150 minuti
- Bilancio idrico positivo > 1500 ml

**Shock ipovolemico emorragico** (con *albuminemia*  $\leq 2,5$  g/dl)

**Ustione grave** (*albumina trascorse 24h dall'ustione*)

- >30% superficie corporea
- Ustione >50%

Data \_\_\_\_\_

Firma e Timbro del medico \_\_\_\_\_

## SEZIONE A CURA DEL FARMACISTA

Si consegnano in data \_\_\_\_\_ n° flaconi \_\_\_\_\_

Firma farmacista \_\_\_\_\_ Durata terapia max 3 giorni.

## MODULO CONSENSO INFORMATO AL TRATTAMENTO CON EMODERIVATI

## Allegato VII punto G del D.M 02/11/2015

Io sottoscritto/a \_\_\_\_\_ nato/a a \_\_\_\_\_  
il \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ sono stato informato dal Dott. \_\_\_\_\_ che  
per le mie condizioni cliniche devo essere sottoposto ad un trattamento terapeutico con  
emoderivati, che tale pratica terapeutica non è completamente esente da rischi (inclusa la  
trasmissione di virus di malattie infettive trasmissibili, quali AIDS, epatite B, epatite C ecc.).

Ho ben compreso quanto mi è stato spiegato dal Dott. \_\_\_\_\_  
in ordine alle mie condizioni cliniche, ai rischi connessi alla terapia e a quelli che potrebbero derivare  
non sottoponendomi al trattamento.

Accosento

Non accosento

ad essere sottoposto al trattamento terapeutico con emoderivati, necessario per tutto il decorso  
della mia malattia.

Data

Firma

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

