



**REGIONE
PUGLIA**

**AREA POLITICHE PER LA PROMOZIONE
DELLA SALUTE DELLE PERSONE
E DELLE PARI OPPORTUNITÀ**

**SERVIZIO PROGRAMMAZIONE ASSISTENZA
TERRITORIALE E PREVENZIONE**

Ufficio Politiche del Farmaco e
dell'Emergenza/Urgenza

AOO_152/928
PROTOCOLLO USCITA

122 GEN. 2015

Trasmissione a mezzo fax e
posta elettronica ai sensi
dell'art.47 del D. Lgs n. 82/2005

Alla cortese attenzione:

Direttori Generali e Sanitari
-delle Aziende Sanitarie Locali
-delle Aziende Ospedaliere Universitarie
-degli IRCCS ed Enti Ecclesiastici
(e per il loro tramite alle U.O. di Farmacia
Rappresentanti delle Organ. Sindacali MMG e PLS
Pres. Federfarma Provinciali
Pres.Ordine dei Medici Provinciali
Assofarm Puglia
Loro Sedi

Oggetto: notifica Deliberazione della Giunta Regionale n. 2751 del 22.12.2014.

Si trasmette, in allegato, con valore di notifica la Deliberazione della Giunta Regionale n. 2751 del 22.12.2014 "Interventi in materia farmaceutica ai fini del contenimento della spesa e della appropriatezza prescrittiva. Protocollo per l'uso appropriato dell'Albumina".

Si richiede la massima divulgazione della presente a tutti gli operatori sanitari interessati.

Cordialmente

AP/

Il Funzionario Istruttore
dott. Francesco Colasuonno

Il Dirigente dell' Ufficio
dott.ssa Mariangela Lomastro

www.regione.puglia.it

Ufficio Politiche del Farmaco ed Emergenza / Urgenza

Via Gentile, 52 - 70126 Bari - Tel: 080 5404951 - Fax: 080 5409521

mail: f.colasuonno@regione.puglia.it - pec: farmaceutica.regione@pec.rupar.puglia.it

REGIONE PUGLIA
 DIREZIONE REGIONALE DELLA SALUTE
 DELLE ATTIVITÀ ASSISTENZIALI E DEI SERVIZI OPPLICATIVI
 SOVRAINTENDENZA REGIONALE
 Prof. s. r. o. n. o. d. e. t. o. **TRENTAROLI**
 Assegnato al titolo **Il Dirigente del Servizio**
 Ai sensi dell'art. 5 L. 24/1/90 e s.m.i.
 Assegnato a **Il Dirigente dell'Ufficio**



REGIONE PUGLIA
 Prof. AOO. **52/501/15° 632**

REGIONE PUGLIA

Deliberazione della Giunta Regionale

N. **2751** del 22/12/2014 del Registro delle Deliberazioni

Codice CIFRA: ATP/DEL/2014/00081

OGGETTO: Interventi in materia farmaceutica ai fini del contenimento della spesa e della appropriatezza prescrittiva. Protocollo per l'uso appropriato dell'Albumina.

L'anno 2014 addì 22 del mese di Dicembre, in Bari, nella Sala delle adunanze, si è riunita la Giunta Regionale, previo regolare invito nelle persone dei Signori:

Sono presenti:		Sono assenti:	
Presidente	Nichi Vendola	Assessore	Giovanni Giannini
V. Presidente	Angela Barbanente	Assessore	Alba Sasso
Assessore	Loredana Capone		
Assessore	Leo Caroli		
Assessore	Leonardo Di Gioia		
Assessore	Silvia Godelli		
Assessore	Guglielmo Minervini		
Assessore	Fabrizio Nardoni		
Assessore	Lorenzo Nicastro		
Assessore	Donato Pentassuglia		

Assiste alla seduta il Segretario redigente: Dott.ssa Antonella Bisceglia



L'Assessore al Welfare, Donato Pentassuglia, sulla base dell'istruttoria espletata dall'Ufficio Politiche del farmaco Emergenza/Urgenza e confermata dal Dirigente del Servizio Programmazione Assistenza Territoriale e Prevenzione riferisce:

Dalla analisi dei dati relativi al consumo dell'Albumina umana, elaborati dal Centro Nazionale Sangue, che opera presso l'Istituto Superiore di Sanità, istituito con Decreto del Ministro della Salute del 26 aprile 2007, "Analisi della distribuzione dei principali medicinali plasma derivati in Italia: valutazioni da diverse fonti di Rilevazione", ed opportunamente inviati dal Coordinamento Regionale Attività Trasfusionali del Servizio Programmazione Assistenza Ospedaliera e Specialistica con nota prot. AOO/151/0002469 del 15.03.2012, è emersa una maggiore spesa nella Regione Puglia per il consumo dei plasma derivati, in particolare il consumo dell'Albumina umana, ATC B05AA01, nell'anno 2010, risulta di 909.42 g*1000 pop rispetto alla media Nazionale che è pari a 573.02 g*1000 pop;

Valutato che l'utilizzo di Albumina è regolato dalla Nota AIFA 15 (aggiornata il 29 ottobre 2004 su "Revisione Note CUF") che prevede l'impiego di Albumina umana quale farmaco di classe A solo in specifiche condizioni a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, ed 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 proteinodispersione), non responsiva a un trattamento diuretico appropriato, specie se associata ad ipoalbuminemia ed in particolare a segni clinici di ipovolemia;

Al fine del contenimento della spesa farmaceutica e della individuazione di comportamenti univoci su tutto il territorio regionale, in piena sintonia con quanto previsto dalla AIFA con la Nota 15, con Determinazione Dirigenziale del servizio PATP n.368 del 13 novembre 2013 è stato costituito un gruppo di lavoro finalizzato alla elaborazione di un Protocollo per il corretto uso di Albumina in ambito ospedaliero e territoriale;



Il gruppo di lavoro nella prima riunione del 16 gennaio 2014 analizzati a campione alcuni Piani Terapeutici, ha ritenuto opportuno acquisire i dati di consumo di Albumina dalle varie ASL al fine di individuare le discipline con una maggiore prescrizione.

L'Ufficio Politiche del Farmaco e dell'Emergenza/Urgenza, con mail del 23 gennaio 2014, ha richiesto ai Responsabili dei Servizi farmaceutici delle ASL ed Aziende Ospedaliere i Piani Terapeutici ed ha proceduto ad elaborare una sintesi dei consumi di Albumina da sottoporre all'attenzione del gruppo di lavoro.

Il gruppo di lavoro, nell'incontro del 18 febbraio 2014, analizzati i dati sul consumo di Albumina e valutati i Piani terapeutici, ha ritenuto opportuno proporre un monitoraggio sull'uso dell'Albumina presso le U.O. di Rianimazione, tuttora in corso. Inoltre, esaminate le Linee Guida sul corretto uso dell'Albumina approntate nell'anno 2007 dal Policlinico Consorziale Ospedale Giovanni XXIII di Bari, proposte alcune modifiche è stato suggerito:

- a) di estendere tali linee guida a tutte le strutture sanitarie regionali
- b) di utilizzare apposita modulistica per la richiesta di Albumina per singolo paziente.

L'Ufficio Politiche del Farmaco e dell'emergenza/Urgenza, condivise le modifiche proposte dal gruppo di lavoro, ha provveduto alla riedizione, delle Linee Guida "Protocollo sul corretto uso dell'Albumina". Con mail del 01 settembre 2014, dette linee guida sono state inoltrate a tutti i componenti il gruppo di lavoro, indicando il 15 settembre c.a. come data ultima per comunicare eventuali modifiche o integrazioni. A tutt'oggi non essendo pervenute considerazioni in merito, le Linee Guida si intendono acquisite.

Tenuto conto dall'analisi dei dati (Fonte Progetto SFERA) sul consumo di Albumina nel primo semestre anno 2014, come da prospetto di seguito riportato, riferiti alla Distribuzione Diretta, Distribuzione per conto e nel normale canale distributivo delle farmacie private convenzionate, si evince che la spesa nella Regione Puglia rappresenta il 19,02% del totale della spesa Italia e rappresenta il 20,14% del consumo in Defined Daily Dose (DDD) o dose definita giornaliera, sempre rispetto al dato Italia.



Albumina Umana	SPESA IN EURO (IVA INC) Gen-Lug 2014	DDD totali Gen-Lug 2014
* DISTRIBUZIONE DIRETTA ITALIA (COMPRESO PUGLIA)	€ 1.750.441,62	24.307
* DISTRIBUZIONE PER CONTO ITALIA	€ 3.745.869,37	55.160
DISTRIBUZIONE A-SSR ITALIA (COMPRESO PUGLIA)	€ 7.754.432,37	113.559,88
TOT. ITALIA	€ 13.250.743,36	193.027,34

DISTRIBUZIONE A-SSR PUGLIA	€ 2.405.984,70	37.299,50
* DISTRIBUZIONE DIRETTA PUGLIA	€ 114.888,84	1.582,00
TOT. PUGLIA	€ 2.520.873,54	38.881,50

Peso % Spesa Albumina Puglia Vs Italia GEN-LUG 2014	Peso % Consumo in DDD Albumina Puglia Vs Italia GEN-LUG 2014
19,02	20,14

Pertanto, ritenuto che dall'uso appropriato di Albumina umana, in sintonia con quanto previsto dalla Nota AIFA 15, ne derivi un sostanziale contenimento della spesa farmaceutica, al fine di favorire comportamenti prescrittivi virtuosi su tutto il territorio regionale e dotare gli operatori sanitari di un documento guida, si ritiene opportuno proporre alla valutazione della Giunta Regionale:

- l'adozione del Protocollo per l'uso appropriato dell'Albumina di cui all'allegato "A", parte integrante e sostanziale del presente schema di provvedimento;
- l'adozione del Modulo richiesta Albumina di cui all'allegato "B", parte integrante e sostanziale del presente schema di provvedimento, che dovrà essere obbligatoriamente utilizzato da tutte le strutture sanitarie per un puntuale monitoraggio sull'uso di albumina da parte della Farmacia Ospedaliera.



- l'obbligo della redazione, a far data dal 01.01.2015, da parte dei medici specialisti prescrittori del Piano Terapeutico previsto dalla nota AIFA 15 esclusivamente sul sistema informatico regionale Edotto, che dovrà essere collegato in rete con il sistema informatico in uso dai Medici di medicina generale per la successiva prescrizione sul ricettario del SSN, anche in considerazione di quanto previsto dall'art. 39 delle legge regionale n.4/2010 "Norme urgenti in materia di sanità e servizi sociali", pubblicata sul BURP n.40 suppl. del 02.03.2010.
- Il monitoraggio dei Piani Terapeutici presenti sul sistema Edotto sarà a cura del Servizio Farmaceutico delle Aziende ASL. Pertanto, dal 01.01.2015 non potranno essere accettati i Piani Terapeutici redatti in cartaceo.

COPERTURA FINANZIARIA

Ai sensi della L.R. n. 28/01 e successive modificazioni ed integrazioni.

La presente deliberazione non comporta implicazioni di natura finanziaria sia in entrata che di spesa e dalla stessa non deriva alcun onere a carico del bilancio regionale

Il provvedimento del quale si propone l'adozione rientra tra quelli di competenza della Giunta regionale ai sensi dell'art.4, comma 4, lett. "a) e d)" della Legge regionale n.7/1997.

L'Assessore relatore, sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate, propone alla Giunta l'adozione del conseguente atto finale.

LA GIUNTA

- udita la relazione e la conseguente proposta dell' Assessore proponente;
- viste le dichiarazioni poste in calce al presente provvedimento dal funzionario istruttore, dalla Dirigente dell'Ufficio e dalla Dirigente del Servizio;
- a voti unanimi espressi nei termini di legge:



DELIBERA

- di approvare quanto espresso in narrativa che qui si intende integralmente riportato;
- di approvare, in armonia con quanto previsto dalla Nota AIFA 15, il Protocollo per l'uso appropriato dell'Albumina di cui all'allegato "A" parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
- di approvare il Modulo Richiesta Albumina di cui all'allegato "B" parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
- di disporre che, ai fini di un puntuale monitoraggio in ambito ospedaliero, la richiesta di Albumina deve essere formulata per singolo paziente utilizzando il Modulo Richiesta Albumina di cui all'allegato "B", compilato in tutte le sue parti;
- di disporre che, a far data dal 01.01.2015, i medici specialisti prescrittori devono compilare il Piano Terapeutico previsto dalla nota AIFA 15 esclusivamente sul sistema informatico regionale Edotto, che dovrà essere collegato in rete con il sistema informatico in uso dai Medici di medicina generale per la successiva prescrizione sul ricettario del SSN;
- di disporre, altresì, che è fatto assoluto divieto di utilizzare dal 01.01.2015 i Piani terapeutici in formato cartaceo,
- di disporre, che i Servizi Farmaceutici Ospedalieri e Territoriali delle Aziende ASL, AA.OO.UU e IRCCS, ogni uno per la parte di propria competenza devono monitorare trimestralmente il consumo di Albumina umana, rilevabile dal modulo B allegato alla presente a farne parte integrante e sostanziale, e dai Piani Terapeutici di cui alla Nota AIFA 15 collocati sul Sistema informatico regionale Edotto, ed inviare la reportistica agli Uffici competenti regionali.

di pubblicare il presente provvedimento sul B.U.R.P.

Il Segretario della Giunta
dott.ssa Antonella Bisceglia

Il Presidente
On. Nichi Vendola

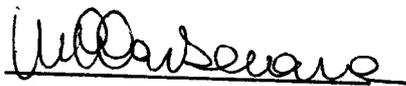


I sottoscritti attestano che il procedimento istruttorio loro affidato è stato espletato nel rispetto della vigente normativa regionale, nazionale e comunitaria e che il presente schema di provvedimento dagli stessi predisposto ai fini dell'adozione dell'atto finale da parte della Giunta regionale, è conforme alle risultanze istruttorie.

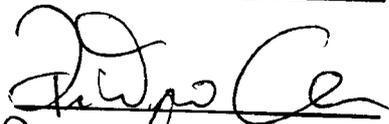
Il Funzionario istruttore
(Francesco Colasuonno)



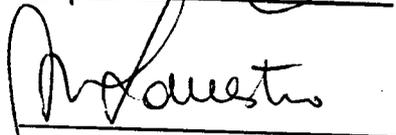
Il Responsabile P. O.
(Maria Cristina Carbonara)



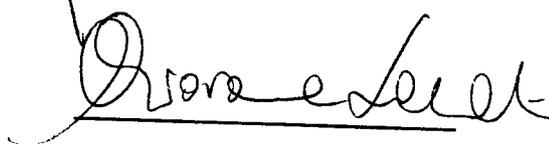
Il Responsabile A.P.
(Pietro Leoci)



Il Dirigente dell'Ufficio
(Mariangela Lomastro)

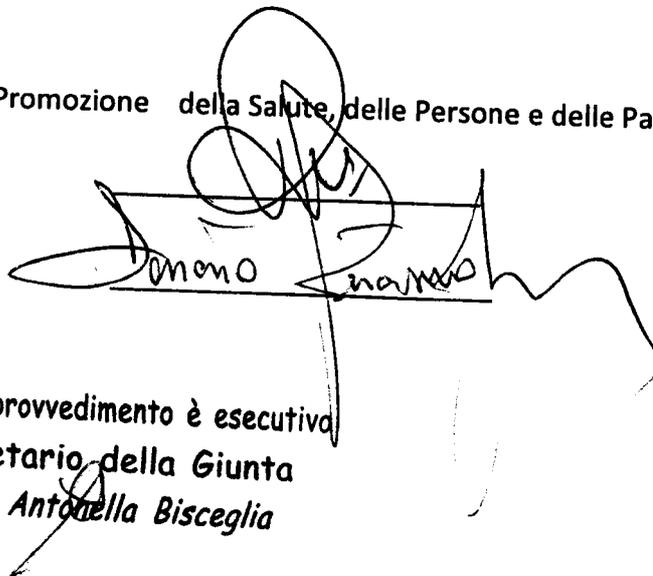


Il Dirigente del Servizio
(Giovanna Labate)



Il sottoscritto direttore di area non ravvisa la necessità di esprimere sulla proposta di delibera osservazioni ai sensi del combinato disposto degli artt. 15 e 16 del DPGR n. 161/2008.

Il Direttore d'Area Politiche per la Promozione della Salute, delle Persone e delle Pari Opportunità
(Vincenzo Pomo)



L'Assessore proponente
(Donato Pentassuglia)

Il Presente provvedimento è esecutivo
Il Segretario della Giunta
dott.ssa Antonella Bisceglia

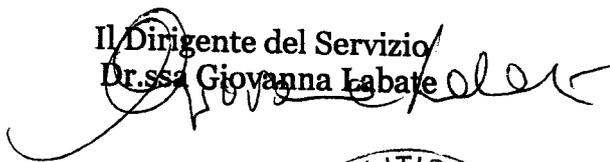


IL PRESENTE ALLEGATO SI COMPONE COMPLESSIVAMENTE
DI N. 24 (VENTIQUATTRO) PAGINE COMPRESA LA PRESENTE
COME NEL DETTAGLIO SPECIFICATO:

ALLEGATO A: TOTALE PAGINE 22 (VENTIDUE)

ALLEGATO B: TOTALE PAGINE 1 (UNO)

Il Dirigente del Servizio
Dr.ssa Giovanna Labate





**REGIONE
PUGLIA**



PROTOCOLLO PER L'USO APPROPRIATO DELL'ALBUMINA

1. PREMESSA: PERCHE' IL PROTOCOLLO E' NECESSARIO?

I dati relativi al consumo dell'Albumina umana rilevati dal Centro Nazionale Sangue, che opera presso l'Istituto Superiore di Sanità, hanno fatto rilevare per la Regione Puglia nell'anno 2010 un consumo di Albumina umana, ATC B05AA01, pari a 909.42 g*1000 pop rispetto alla media Nazionale che è di 573.02 g*1000 pop, mentre, nell'anno 2011, di 919,8 gr/1000 ab, ancora di gran lunga superiore alla media nazionale di 601 gr/1000 ab. La stessa problematica in data 29 gennaio 2007 è stata già affrontata dalla Azienda Ospedaliera Ospedale Policlinico Consorziale Ospedale Giovanni XXIII di Bari, la quale con il supporto di una apposita Commissione ha elaborato ed applicato adeguato Protocollo sull'uso appropriato di albumina, con risultati decisamente positivi.

La Commissione per la Appropriatazza prescrittiva, istituita con DGR n. 1226 del 24/08/2005, valutati i dati di consumo di Albumina nella riunione del 24 Maggio 2012, al fine del monitoraggio dei consumi, dell'appropriatazza delle prescrizioni nonché al controllo della spesa farmaceutica, ha proposto quanto segue:

- a) l'impiego di Albumina deve avvenire esclusivamente in ambiente ospedaliero (dove per ospedaliero si intendono, anche, le strutture IRCCS, E.E., case di cura pubbliche o private autorizzate) o in ADI -Assistenza Domiciliare Integrata. In questo ultimo caso per consentire una tempestiva somministrazione il





distretto socio-sanitario dovrà attivare una procedura di urgenza di attivazione dell'ADI.

- b) Il Piano Terapeutico AIFA previsto dovrà essere corredato da copia dei referti bioumorali che rendano appropriata la prescrizione.
- c) Il Piano Terapeutico dovrà essere compilato anche in ambiente ospedaliero dal medico che effettuerà la prescrizione e inviato al Servizio Farmaceutico insieme alla richiesta di Albumina.

L'Ufficio Politiche del Farmaco, valutati i dati di consumo ed alla luce delle risultanze dei lavori della Commissione per la Appropriatezza prescrittiva al fine sia del contenimento della spesa farmaceutica e sia della individuazione di comportamenti univoci su tutto il territorio regionale, con Determinazione Dirigenziale n. 368 del 13/11/2013, ha ritenuto opportuno costituire un gruppo di lavoro finalizzato alla elaborazione di apposito Protocollo per il corretto uso di Albumina.

Il gruppo di lavoro nella prima seduta del 16 gennaio 2014, tra l'altro, ha ritenuto condivisibile la proposta di utilizzare come documento guida di lavoro il "Protocollo per l'uso Appropriato dell'Albumina" redatto nell'anno 2007 dalla Azienda Ospedaliera Ospedale Policlinico Consorziale Giovanni XXIII di Bari, ed ha stabilito di analizzare i Piani Terapeutici redatti dai medici specialisti. Dalla valutazione a campione di alcuni Piani Terapeutici, è emerso un uso non sempre coerente dell'Albumina sia con quanto previsto dalla nota AIFA 15 e sia con i dati di letteratura. Questi ultimi hanno confrontato l'efficacia dell'uso di Albumina con quello di altri colloidali o di soluzioni di cristalloidi in pazienti in condizioni critiche con ustioni o ipoalbuminemia, ne è risultato che l'impiego terapeutico dell'Albumina va spesso oltre le evidenze della sua utilità clinica (14). D'altra parte, maggiore attenzione dovrebbe essere rivolta all'appropriatezza prescrittiva di Albumina, anche in rapporto alle riserve emerse circa la sicurezza della sua somministrazione (1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 13).

Infatti, due meta-analisi pubblicate sulla Cochrane Library e sul British Medical Journal hanno suggerito che l'uso di Albumina in alcune condizioni critiche non determina benefici significativi, ma provocherebbe addirittura un più elevato rischio di mortalità (12,



13). Sulla base di queste evidenze, sia la FDA (Food and Drug Administration) nordamericana sia la MCA (Medicine Control Agency) inglese sono state investite della responsabilità di riesaminare la sicurezza e l'efficacia dell'Albumina. Le successive revisioni sistematiche che comprendono anche studi più recenti hanno ridimensionato tale allarmismo mostrando comunque l'assenza di evidenze sulla riduzione della mortalità in pazienti critici con ipovolemia così come in quelli con ustioni ed ipoalbuminemia (3, 4, 5, 6). Pertanto, così come conclude la revisione Cochrane 2004, la possibilità che ci possano essere popolazioni altamente selezionate di pazienti critici, nelle quali l'Albumina può essere indicata, rimane una questione aperta e, quindi, in tali pazienti questo presidio terapeutico dovrebbe essere usato solo all'interno di studi clinici randomizzati, controllati, ben mascherati ed adeguatamente dimensionati (4).

L'utilizzo di Albumina è, inoltre, regolato da specifica nota AIFA (Nota n° 15, aggiornata il 29 ottobre 2004 su "Revisione Note CUF") che prevede l'impiego di Albumina umana quale farmaco di classe A solo in specifiche condizioni (15).

2. ASPETTI METODOLOGICI

2.1 Progettazione del protocollo

Il gruppo di lavoro condivide e recepisce gli aspetti metodologici seguiti dalla Azienda Ospedaliera Ospedale Policlinico Consorziale Giovanni XXIII di Bari nella predisposizione del proprio protocollo, che si è, comunque, allineato alle linee guida già in uso presso altre strutture ospedaliere, quali:

- Yale-New Haven Hospital (16),
- Azienda Ospedaliera S. Orsola-Malpighi di Bologna (17),
- Ospedale Niguarda Ca' Granda di Milano (9),
- Azienda USL di Piacenza (7),
- Ospedale di Vercelli (18)



Handwritten signature

2.2 Programma Nazionale Linee Guida

Sono state, altresì, fatte proprie le evidenze di cui al Programma Nazionale Linee Guida(19) :

Livelli di prova di efficacia

- Livello 1: evidenza supportata da almeno due studi clinici controllati e randomizzati (RCT) e/o da revisione sistematica di studi randomizzati
- Livello 2: evidenza supportata da almeno un RCT
- Livello 3: evidenza supportata da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici
- Livello 4: evidenza supportata da studi osservazionali retrospettivi
- Livello 5: evidenza supportata da studi di casistica (serie di casi) senza Livello 6: evidenza supportata da relazioni od opinioni di commissioni di esperti e/o da esperienze cliniche di riconosciute autorità

2.3 Applicazione e monitoraggio

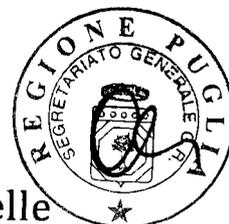
L'applicazione del protocollo decorre dalla adozione da parte della Giunta regionale.

E' previsto il monitoraggio dell'applicazione del protocollo nei diversi ambiti assistenziali attraverso specifiche rilevazioni trimestrali dei consumi di Albumina in relazione alle indicazioni previste dallo stesso.

Per valutare il grado di adesione al protocollo le strutture sanitarie devono prevedere degli audit clinici nelle aree critiche individuate dalla rilevazione dei dati di consumo.

2.4 Destinatari del protocollo

Il protocollo è destinato a tutti i Dirigenti Medici delle UU.OO. delle Aziende ASL, Azienda Ospedaliera, IRCCS, Enti Ecclesiastici, Case di cura private autorizzate ed accreditate, che possono intervenire nella prescrizione di Albumina.





2.5 Aggiornamento del protocollo

Il presente protocollo sarà aggiornato nel caso di acquisizioni scientifiche solide che mettano in discussione la sua validità. Altre indicazioni terapeutiche non riportate nel presente protocollo, ma supportate da evidenze scientifiche non qui esplicitate, potranno essere segnalate al Gruppo di lavoro.

3. ANALISI DELLA LETTERATURA

Preso atto che dall'analisi dei Piani terapeutici pervenuti l'uso di Albumina risulta essere non sempre in sintonia con la Nota AIFA 15, da un'attenta revisione della letteratura l'impiego dell'Albumina è risultato appropriato soltanto se si verificano alcune particolari condizioni.

Sono di seguito riportati i vari casi specifici nei quali l'Albumina umana è indicata come trattamento di prima, di seconda o terza scelta, oppure è addirittura controindicata.

3.1 Shock ipovolemico

Nei pazienti con ipovolemia acuta l'uso di Albumina sembra correlato ad un aumento di mortalità (1,12,13) o comunque non ad una riduzione significativa della stessa o della morbilità (2,3,4,5,6,44). Pertanto, considerata l'equivalente efficacia dell'albumina e dei cristalloidi, peraltro evidenziata anche nel neonato pretermine (36), questi ultimi devono essere il trattamento di prima scelta alla luce anche dei maggiori costi associati all'uso dell'albumina. I colloidi non proteici devono essere il trattamento di seconda scelta in pazienti che non rispondono ai cristalloidi o in presenza di alterata permeabilità capillare con edema polmonare o periferico.

L'uso dell'albumina risulta pertanto di terza scelta quando si verificano le seguenti condizioni:

Controindicazione all'uso di soluzioni cristalloidi e di colloidi non proteici e/o non responsività all'uso combinato di cristalloidi e colloidi (8).



3.2 Ustioni

I cristalloidi sono considerati di prima scelta nel trattamento dei pazienti ustionati durante le prime 24 ore. La somministrazione, in associazione ai cristalloidi, di colloidi non proteici è giustificata solo se sussistono tutte le seguenti condizioni: area corporea ustionata superiore al 50%, ustioni avvenute 24 ore prima dell'inizio della terapia, i cristalloidi da soli non sono stati capaci di correggere l'ipovolemia. La somministrazione, in associazione con i cristalloidi, di albumina può essere attuata solo quando siano contemporaneamente presenti le seguenti condizioni (8,23):

- a. Area corporea ustionata superiore al 50%
- b. Ustioni avvenute 24 ore prima dell'inizio della terapia
- c. I cristalloidi da soli non sono stati capaci di correggere l'ipovolemia
- d. I colloidi non proteici sono controindicati

3.3 Interventi di chirurgia maggiore

A) Cardiochirurgia:

le soluzioni di cristalloidi sono la prima scelta, come priming solution, nel by-pass cardiopolmonare, ma l'uso associato di colloidi proteici può essere preferibile quando sia molto importante evitare l'accumulo di liquido nel tessuto interstiziale del polmone o, comunque se si ritiene importante evitare un declino della pressione oncotica, anche se il significato clinico (in termini di outcome per il paziente) di questi dati dovrebbe essere oggetto di ulteriori studi (11).

I cristalloidi sono la prima scelta anche per l'espansione post-operatoria della volemia; i colloidi non proteici rappresentano la seconda scelta, ma possono essere utili quando si richieda la riduzione di un edema sistemico. L'albumina è la terza scelta, in quanto esiste una uguale efficacia dell'albumina dell'idrossietilamido anche se non mancano opinioni discordanti. Secondo Ernest et al. solo l'infusione di albumina aumenta significativamente l'indice cardiaco, pur non differendo dalla fisiologica salina per quanto riguarda il volume dei liquidi interstiziali e il trasporto dell'ossigeno (23-24).



Handwritten signature



B) Trapianto d'organo:

Nel post-operatorio del trapianto di fegato l'Albumina può essere considerata utile nel controllo dell'ascite e dell'edema periferico, se sono contemporaneamente presenti le seguenti condizioni (23):

1. Albuminemia inferiore a 2,5 g/dL;
2. Ematocrito maggiore del 30%;
3. Pressione dei capillari polmonari inferiore a 12mmHg.

Non esiste una definitiva dimostrazione che l'Albumina o i colloidi non proteici siano utili durante e/o dopo il trapianto di rene (21,23).

C) Resezione epatica:

i cristalloidi come prima scelta e i colloidi non proteici come seconda scelta dovrebbero essere considerati per il mantenimento di un volume circolante efficace (17, 21, 23).

L'uso di Albumina può risultare appropriato solo nei pazienti con:

- a. non responsività ai cristalloidi
- b. controindicazione all'uso dei colloidi non proteici
- c. alterata funzionalità del fegato residuo
- d. albuminemia inferiore o uguale a 2 g/dL, dopo normalizzazione della volemia.

Per qualsiasi altro intervento chirurgico l'uso dell'Albumina è sconsigliato in quanto ad oggi mancano evidenze scientifiche a supporto del suo utilizzo sia nel corso dell'intervento che nel postoperatorio per ipovolemia acuta e grave associata ad ipoalbuminemia; quelle disponibili che, peraltro, evidenziano l'equivalenza dell'albumina con i colloidi non proteici, sono di scarsa qualità metodologica così come quelle a favore del suo utilizzo (25, 26, 27). Inoltre, una revisione sistematica Cochrane ha dimostrato che i colloidi ed i cristalloidi sono risultati ugualmente efficaci negli interventi sull'aorta (10).

3.4 Sindrome nefrosica



Handwritten signature

Vi sono evidenze che supportano l'uso di Albumina quale trattamento di prima scelta in questa condizione; appare appropriato solo se siano presenti contemporaneamente le seguenti condizioni (21, 23):

- a. Non responsività ai diuretici
- b. Albuminemia inferiore o uguale 2 g/dL (2,5g/dl in età pediatrica*)
- c. Edema massivo associato a segni di ipovolemia

* su indicazione dell'esperto locale

3.5 Enteropatie protido-disperdenti e/o stati di malnutrizione

Né le basi fisiopatologiche né gli studi clinici giustificano la somministrazione di albumina esogena per ristabilire i livelli di albuminemia nei casi di malnutrizione. L'Albumina, infatti, non è un buon nutriente. La sua composizione è sbilanciata e relativamente carente in alcuni aminoacidi, potendo perciò interferire con la sintesi delle proteine e della stessa Albumina plasmatica. Per questo e perché accelera la degradazione dell'Albumina endogena, l'albumina non deve essere utilizzata quale fonte supplementare di proteine nei pazienti che richiedono interventi nutrizionali; in questa condizione è necessario intervenire con la nutrizione enterale e/o nutrizione parenterale usando formulazioni iperproteiche. La somministrazione di Albumina può essere utile solo quando siano contemporaneamente presenti le seguenti condizioni (17,23):

- a. Non responsività a terapia dietetica
- b. Albuminemia inferiore o uguale a 2 g/dL
- c. Diarrea grave

3.6 Cirrosi

Non vi sono dati che supportino l'uso di Albumina per correggere l'ipoalbuminemia cronica nel paziente con cirrosi epatica. Tuttavia, è consigliato l'uso dell'Albumina in condizioni di:



- a) Cirrosi scompensata con albuminemia inferiore o uguale a 2g/dL e non responsività al trattamento diuretico, in quanto sembra incrementare la risposta al diuretico e prevenire la ricomparsa di ascite anche se non migliora la sopravvivenza (9,15, 22).
- b) Paracentesi evacuativa in paziente con ascite non responsiva a terapia diuretica:
l'uso di Albumina è di prima scelta dopo evacuazione di grandi volumi di liquido ascitico uguali a o, maggiori di 4 L, con somministrazione di 8-10g di Albumina per ogni litro di liquido ascitico evacuato alla velocità di 16 g/ora; ciò riduce significativamente la disfunzione circolatoria post-paracentesi (20-23-40-41-43).
- c) Peritonite batterica spontanea (PBS):
l'uso di Albumina nella condizione di PBS (caratterizzata dalla presenza nel liquido ascitico di granulociti neutrofili $\geq 250/\text{ml}$ e positività per un ceppo batterico) ha lo scopo di promuovere una espansione plasmatica atta a prevenire l'insorgenza di insufficienza renale; la somministrazione prevista è di 1,5g/Kg peso corporeo entro le 6 ore dalla diagnosi e 1g/Kg al 3° giorno e deve essere associata ad opportuna terapia antibiotica (30,42, 43).
- d) Sindrome epato-renale di tipo I:
l'utilizzo dell'Albumina viene ritenuto appropriato in associazione a farmaci vasocostrittori (43).

3.7 Plasmaferesi

L'uso dell'Albumina è appropriato in caso di ricambi di volumi di plasma superiori a 20mL/Kg/settimana in sessioni ripetute o 20mL/Kg in un'unica seduta. I cristalloidi o l'associazione albumina-cristalloidi dovrebbero essere considerati nei ricambi di piccoli volumi di plasma (21,23,28).



3.8 Pancreatite acuta necrotizzante

Allo stato attuale, non vi sono evidenze che supportino l'utilizzo dell'Albumina nel trattamento della pancreatite necrotizzante (32, 33).

3.9 Iperbilirubinemia e policitemia nel neonato

L' Albumina non deve essere somministrata in associazione con la foto-terapia e comunque non prima della exanguino-trasfusione per la sostituzione del sangue (9,17,23). I colloidali non proteici ed i cristalloidi non legano la bilirubina e quindi non possono essere considerati un'alternativa all'Albumina (23). Nei neonati con policitemia, nella trasfusione di scambio per la parziale sostituzione del sangue, la riduzione immediata dell'ematocrito è leggermente maggiore con l'albumina che con la fisiologica salina, ma dopo 4 e 24 ore non sono state riscontrate significative differenze, e quindi la fisiologica salina dev'essere considerata la prima scelta (34).

3.10 Ipoalbuminemia nel neonato pretermine

Una review sistematica (35) indica che non vi sono sufficienti evidenze scientifiche a dimostrazione che l'utilizzo routinario di Albumina in neonati pretermine con ipoalbuminemia riduca la mortalità e la morbilità. Pertanto, l'uso dell'Albumina andrebbe limitato a prescrizioni vagliate accuratamente dal neonatologo.

3.11 Ischemia cerebrale

Non è dimostrata l'efficacia dell'Albumina in tale condizione e quindi il suo utilizzo andrebbe scoraggiato (21).



11

10

3.12 Emorragia subaracnoidea

Allo stato attuale, non vi sono evidenze che supportino l'utilizzo dell'Albumina nel trattamento dell'emorragia subaracnoidea (23). L'uso dell'Albumina umana è indicato solo nei pazienti con vasospasmo sintomatico e che richiedano più di 7 L/die di soluzioni di cristalloidi al fine di mantenere una pressione venosa centrale ottimale (16).

3.13 Cicatrizzazione delle ferite

Non è dimostrata l'efficacia dell'Albumina in tale condizione e quindi il suo utilizzo andrebbe scoraggiato (28).

3.14 Dati controversi

In alcune condizioni cliniche i dati disponibili in letteratura risultano controversi o per la scarsa qualità metodologica degli studi oppure perché risultati di analisi statistiche non pianificate e, quindi, con un'elevata probabilità di dare un falso positivo. Pertanto, tali risultati non si possono ritenere conclusivi circa l'efficacia/non efficacia dell'Albumina: questo è il caso dei pazienti critici con sepsi grave (2) o dell'insufficienza respiratoria acuta associata ad ipoalbuminemia (45).



Handwritten signature



4. PROTOCOLLO PER L'IMPIEGO DELL' ALBUMINA

A. INDICAZIONI



a.1 - Condizioni patologiche nelle quali l'impiego di Albumina è ritenuto appropriato e di prima scelta:

- Paracentesi:
nel caso di volumi di liquido ascitico uguali o maggiori di 4 L con somministrazione di 8-10 g di Albumina per ogni litro di liquido ascitico
- Peritonite Batterica Spontanea:
la somministrazione di albumina prevista è di 1,5g/Kg peso corporeo entro le 6 ore dalla diagnosi e 1g/Kg al 3° giorno e deve essere associata ad opportuna terapia antibiotica.
- Plasmaferesi:
in caso di ricambi di volumi di plasma superiori ai 20mL/Kg/settimana(una o più sedute).
- Sindrome epatorenale di tipo I:
in associazione con farmaci vasocostrittori.
- Trapianto epatico:
in caso di albuminemia inferiore a 2,5g/dL, ematocrito maggiore del 30% e pressione dei capillari polmonari inferiore a 12mmHg.

a.2 - Condizioni patologiche nelle quali l'impiego di Albumina è ritenuto appropriato, ma solo come seconda o terza scelta e/o al verificarsi di specifiche condizioni:

- Shock ipovolemico:
in caso di non responsività all'uso combinato di cristalloidi e colloid, documentata controindicazione all'uso di cristalloidi e di colloid non proteici.
- Ustioni:
in caso di ustioni gravi (area corporea ustionata >50%) avvenute 24 ore prima dell'inizio della terapia, nonché dopo accertata non responsività ai cristalloidi e documentata controindicazione all'uso dei colloid non proteici.
- Ittero neonatale grave:
non in associazione con la fototerapia e comunque mai prima della exanguino-trasfusione.



- **Cirrosi scompensata:**
solo in caso di albuminemia inferiore o uguale a 2 g/dL e di non responsività ai diuretici.
- **Sindrome nefrosica:**
in caso di albuminemia inferiore o uguale a 2 g/dL negli adulti (2,5 g/dl in età pediatrica), edema massivo associato a segni di ipovolemia e non responsività ai diuretici.
- **Enteropatie protido-disperdenti e/o stati di malnutrizione:**
solo se siano presenti contemporaneamente diarrea grave, non responsività a terapia dietetica, albuminemia inferiore o uguale a 2 g/dL.
- **Resezione epatica:**
solo in caso di non responsività ai cristalloidi, controindicazione all'uso dei colloid non proteici, alterata funzionalità del fegato residuo e albuminemia inferiore o uguale a 2 g/dL, dopo normalizzazione della volemia.
- **Emorragia subaracnoidea:**
solo nei pazienti con vasospasmo sintomatico e che richiedano più di 7L/die di soluzioni di cristalloidi al fine di mantenere una pressione venosa centrale ottimale.
- **Cardiochirurgia:**
come priming solution nel by-pass cardiopolmonare, solo quando sia molto importante evitare l'accumulo di liquido nel tessuto interstiziale del polmone, o comunque, se si ritiene importante evitare un declino della pressione oncotica.
- **Nel postoperatorio:**
solo in caso di non responsività e/o controindicazione all'uso dei cristalloidi e dei colloid non proteici

a.3 - A titolo di esempio si elencano alcune delle condizioni patologiche nelle quali non sussiste alcuna evidenza scientifica che abbia dimostrato l'efficacia per cui non si raccomanda l'impiego di Albumina:

- Ischemia cerebrale.
- Cicatrizzazione delle ferite.
- Ipoalbuminemia nel neonato pretermine.
- Pancreatite Acuta Necrotizzante.
- Intervento chirurgico diverso da quelli su riportati.



14

13

Al

B. DOSI TERAPEUTICHE

CALCOLO DELLA QUANTITÀ DI ALBUMINA DA SOMMINISTRARE PER CORREGGERE I LIVELLI PLASMATICI DI ALBUMINA*

Dose (g) = {[albuminemia desiderata (g/dl) - albuminemia attuale (g/dl)] x volume plasmatico (0,04 L/Kg)} x 2

La dose totale così calcolata sarà somministrata in modo tale da non superare 0,5 g/Kg/die e velocità di infusione che non deve superare la velocità massima di 10 g/h.

* tranne nel caso della Paracentesi e della Peritonite Batterica Spontanea.

C. REAZIONI AVVERSE

Le reazioni avverse dovute all'infusione di Albumina sono piuttosto rare e comprendono nausea, vomito, incremento della salivazione, arrossamento, orticaria e reazioni febbrili. Sono possibili anche reazioni allergiche fino allo shock anafilattico; in tal caso è necessario sospendere l'infusione e intraprendere l'opportuno trattamento.

L'utilizzo di Albumina è controindicato nelle condizioni in cui l'ipervolemia o l'emodiluizione possano rappresentare un rischio per il paziente, quali:

1. Insufficienza cardiaca congestizia
2. Ipertensione
3. Varici esofagee
4. Edema polmonare
5. Diatesi emorragica
6. Anemia grave
7. Anuria renale e post-renale
8. Disidratazione (se non viene somministrata contemporaneamente una quantità sufficiente di liquidi)



D. MODALITÀ DI RICHIESTA DELL' ALBUMINA

La richiesta di Albumina deve essere formulata per singolo paziente utilizzando esclusivamente l'apposito modulo

Nella richiesta devono essere riportati:

1. i dati anagrafici del paziente, compreso il n° di cartella clinica
2. l'albuminemia, la protidemia totale
3. l'indicazione terapeutica tra quelle elencate, considerate appropriate

Il modulo, correttamente compilato in ogni parte e corredato del referto di laboratorio relativo al giorno della richiesta o al massimo al giorno precedente, può essere consegnato al Servizio di Farmacia unitamente ai moduli per le richieste programmate di approvvigionamento farmaci.



NON È NECESSARIO ATTIVARE IL CANALE DELLE URGENZE.

Il Farmacista, dopo aver verificato la correttezza della prescrizione e valutato che ricorrano le indicazioni appropriate sulla base del protocollo di impiego, provvederà ad evadere la richiesta.

N.B. Qualora la richiesta risulti incompleta nella compilazione oppure, a seguito di valutazione, le indicazioni terapeutiche non rientrino tra quelle previste dal protocollo, il Farmacista è autorizzato a respingere la richiesta, specificandone la motivazione.

Conseguentemente:

- Qualora la mancata evasione sia determinata da un'incompleta compilazione della richiesta, quest'ultima potrà essere adeguatamente corretta e ripresentata;
- Nel caso in cui la motivazione attenga a problemi di appropriatezza, il Farmacista potrà essere contattato dal Medico prescrittore per eventuali chiarimenti.
- Nel caso in cui l'Albumina venga erogata in modo non coerente con il protocollo in oggetto sulla base di esigenze improcrastinabili ravvisate dal Clinico, tali richieste saranno oggetto di una valutazione periodica da parte della CTO.

EVASIONE DELLE RICHIESTE URGENTI

Solo nel caso in cui non sia possibile inoltrare la richiesta nell'ambito degli approvvigionamenti programmati dell'U.O., è possibile attivare il canale delle urgenze presso la Farmacia, nei modi e nei tempi già regolamentati.

27



16

Il Gruppo di lavoro D.D. n. 368/2013	
Prof. Tommaso Fiore	Direttore U.O.C. di Anestesia e Rianimazione 1 Az. Ospedaliera Universitaria Conсорziale Policlinico di Bari
Prof. Angelo Vacca	Direttore U.O.C di Medicina Interna Dip. Baccelli Az. Ospedaliera Universitaria Conсорziale Policlinico di Bari
Prof. Alfredo Di Leo	Direttore U.O.C di Gastroenterologia Az. Ospedaliera Universitaria Conсорziale Policlinico di Bari
Prof. Angelo Andriulli	Direttore U.O. di Gastroenterologia IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo (FG)
Dott. Luigi Santoiemma	Medico di Medicina Generale-SIMG Componente Commissione per la appropriatezza prescrittiva Specialista Farmacologo
Dott. Michele Scelsi	Direttore U.O.C. Medicina Trasfusionale Ospedale S. Paolo Bari Responsabile Centro Regionale Sangue della Regione Puglia
Dott.ssa Marisa Dell'Aera	Farmacista Dirigente Farmacia Ospedaliera Az. Ospedaliera Universitaria Conсорziale Policlinico di Bari
Dott. Pietro Leoci	Funzionario Farmacista Assessorato al Welfare Servizio PATP Ufficio Politiche del Farmaco
Dott.ssa Maria Cristina Carbonara	Segretaria verbalizzante Funzionario Farmacista Assessorato al Welfare Servizio PATP Ufficio Politiche del Farmaco

28

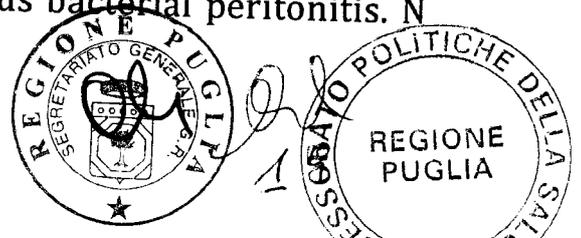


5. BIBLIOGRAFIA

- 1) Offringa M. Excess mortality after human albumin administration in critically ill patients. *Br. Med. J.* 25 July 1998; 317: 223-224.
- 2) The SAFE Study Investigators: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit. *New Engl. J. Med.* 2004; 350: 2247-2256.
- 3) Bunn F et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. The Albumin Reviewers. *Cochrane Database Syst Rev.*; 2002;(1):CD001208
- 4) Alderson P et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.*; 2004 Oct 18;(4):CD001208
- 5) Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A metaanalysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2001 Aug 7; 135(3):149-164
- 6) Roberts I, Alderson P, Bunn F, Chinnock P, Ker K, Schierhout G. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. (*Cochrane review*) *Cochrane Library, Issue 2, 2005*
- 7) Linee guida aziendali sull'uso terapeutico dell'albumina umana. Azienda USL di Piacenza - Versione 2004
- 8) Guidelines. Fluid resuscitation. Department of Surgical Education, Orlando Regional Medical Center. Approved 11/13/01 and revised 5/17/05.
- 9) Venturelli G. et al. Linee Guida evidence-based sull'uso dell'albumina. A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda di Milano.
- 10) Whatling PJ. Intravenous fluids for abdominal aortic surgery. *Cochrane database Syst Rev.* 2000; (4): CD000991.
- 11) Russell JA, Navickis RJ and Wilkes MM. Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery: meta-analysis of controlled trials. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, vol.18 N° 4, August 2004: 429-437.
- 12) Schierhout G et al. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomized controlled trials. *Br. Med. J.* 1998;316:961-964.
- 13) Cochrane Injures Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. *Br. Med. J.* 1998;317: 235-240.
- 14) Ministero della Sanità - Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza: l'albumina umana nella pratica clinica. *Bollettino Informazione sui farmaci.* Anno 5, 3/98.
- 15) Determinazione AIFA del 29 ottobre 2004 "Note AIFA 2004 (revisione delle note CUF)" G.U. n°259 del 4 novembre 2004, S.O n°162.

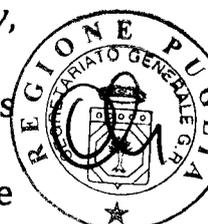


- 16) Walter K., Soffer B. "Guidelines for the use of albumin" Yale New Haven Hospital - Department of Pharmacy Services - *Drug Use Guidelines* - January 14, 2003.
- 17) Protocollo aziendale per l'uso appropriato dell'albumina A.O. Policlinico S. Orsola-Malpighi - Bologna - aprile 2003.
- 18) Barbieri A. et al. Analisi retrospettiva sull'utilizzo di albumina nell'ASL 11 di Vercelli, *Giornale Italiano di Farmacia Clinica*, 16,3,2002.
- 19) Programma Nazionale Linee Guida 2002, data di aggiornamento maggio 2004.
- 20) Ginès A et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1002-1010.
- 21) Vermeulen L.C. Jr., Ratko T.A., Erstad B.L. et al.: A paradigm for consensus: the University Hospital Consortium guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. *Arch Intern Med* 1995;155:373-379.
- 22) Gentilini P et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol.* 1999 Apr; 30(4):639-645
- 23) Giampaolo A., Barca A., Catalano L., Hassan H.J. "Linee guida all'uso dell'albumina: concordanze e divergenze delle linee guida esistenti". Istituto Superiore di Sanità, febbraio 2003. ISSN 1123-3117 - *Rapporti ISTISAN 04/10*.
- 24) Ernest D., Belzerg A.S., Dodek P.M. "Distribution of normal saline and 5% albumin infusions in cardiac surgical patients" *Crit. Car Med* 2001; 29(12):2299-302.
- 25) Vogt N, Bothner U, Georgieff M. Comparison of 5% human albumin and 6% 200/0.5 HES as exclusive colloid components in large surgical interventions. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1994 May; 29(3): 150-156.
- 26) Rhem M, Orth VH, et Al. Changes in blood volume during acute normovolemic hemodilution with 5% albumin or 6% hydroxyethylstarch and intraoperative retransfusion. *Anaesthesist.* 2001 Aug; 50(8): 569-579.
- 27) Camu F, Ivens D, et al. Human albumin and colloid fluid replacement : their use in general surgery. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1995; 46(1): 3-18.
- 28) Hastings G.E., Wolf P.G. The therapeutic use of albumin. *Arch. Fam. Med.* 1992; 1: 281- 287.
- 29) Regaller M.J., Theilen H., Koch T. Volume replacement in critically ill patients with acute renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12 (Suppl. 17): S33-39.
- 30) Sort P et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J med.* 1999 Aug 5; 341(6):403- 409.





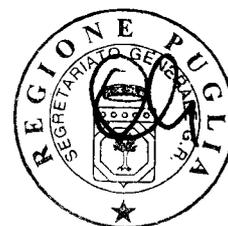
- 31) Ginès A et al. Incidence, Predictive Factors, and Prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; (1): 229-236.
- 32) Nathens A.B. et al. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Crit. Care Med.* 2004, 32:2524-2536.
- 33) Baron T.H., Morgan D.E. Acute necrotizing pancreatitis. *New Engl. J. Med.* 1999, 340:1412-1417.
- 34) Wong W, Fok T.F, Lee C.H. et al.: Randomized controlled trial comparison of colloid or cristalloid for partial exchange transfusion for treatment of neonatal polycythaemia.. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal.* Ed 1997; 77:F115-F118.
- 35) Jardine L.A., Jenkins-Manning S., Davies M.W. Albumin infusion for low serum albumin in preterm newborn infants (Cochrane Review). I: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 36) Osborn DA, Evans N. Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2): CD002055.
- 37) Sarkar P.K., D'Souza C., Ballantyne S. Treatment of aneurysmal subarachnoid haemorrhage in elderly patients. *J. Clin. Pharm. and Therap.* 2001;26:247-256.
- 38) Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van Gijn J. Circulatory volume expansion therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: *Cochrane Database syst rev.*, 2004 oct 18; (4): CD000483.
- 39) Quinn A.C., Lindley A.. Subarachnoid Haemorrhage. *Current Anaesthesia & Critical Care* 2002,13,144-152.
- 40) D Garcia-Compean et al. Treatment of cirrhotic tense ascites with Dextran-40 versus albumin associated with large volume paracentesis: a randomized controlled trial. *An Hepatol.* 2002, Jan-Mar; 1 (1): 29-35.
- 41) J Sola-Vera et al. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2003 May; 37(5): 1147-53.
- 42) Choi CH , et al. Long-term clinical outcome of large volume paracentesis with intravenous albumin in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a randomized prospective study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2005 August, 20 (8): 1215- 1222.
- 43) BA Runyon. AASLD Practice Guideline. Management of Adult Patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology*, 2004 March; 39 N.3: 1-16.
- 44) JL Vincent, MJ Dubois, RJ Navickis, MM Wilkes. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Annals of Surgery*, 2003 March; 237 (3): 319-334.
- 45) GS Martin, et Al. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit. Care Med* 2005, Vol.33, N. 8: 1681- 1687.



- 46) Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2013; 11(2), 123-130 *"In a meta-analysis of 4 RCTs (288 patients), albumin infusion prevented renal impairment and reduced mortality among patients with SBP"*
- 47) Albumin reduces paracentesis-induced circulatory dysfunction and reduces death and renal impairment among patients with cirrhosis and infection: a systematic review and meta-analysis, Kwok CS, Krupa L, Mahtani A, Kaye D, Rushbrook SM, Phillips MG, Gelson W *Biomed Res Int*. 2013;2013:295153. doi: 10.1155/2013/295153. Epub 2013 Oct 8. *"The use of albumin in cirrhotic patients is valuable in patients with any infection and it reduces the risk of circulatory dysfunction among patients undergoing paracentesis."*
- 48) Albumin supplementation for hypoalbuminemia following burns: unnecessary and costly. Melinyshyn A, Callum J, Jeschke MC, Cartotto R. *JBurnCareRes*.2013Jan-Feb;34(1):8-17.doi: 10.1097/BCR.0b013e31825f3186. *"We conclude that routine supplementation of 5% human albumin to maintain a serum albumin level \geq 20 g/L in burn patients is expensive and provides no benefit."*
- 49) Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: A meta-analysis. Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, Gray AW. *J Crit Care*. 2013 Oct 22. pii: S0883-9441(13)00381-X. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.10.004. [Epub ahead of print] *"Synthesis of a heterogeneous body of evidence shows transient effects of modest clinical significance for co-administration of albumin with furosemide in hypoalbuminemic patients. Pragmatic, large-scale randomized studies are needed to delineate the role of this strategy"*
- 50) Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. *Hepatology*. 2012 Apr;55(4):1172-81. doi: 10.1002/hep.24786. *"This meta-analysis provides evidence that albumin reduces morbidity and mortality among patients with tense ascites undergoing large-volume paracentesis, as compared with alternative treatments investigated thus far."*
- 51) The Role of Albumin in the Management of Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review. Prashant R. Mudireddy, MD, Rajender Agarwal, MD, MPH, and Kendal Williams, MD, MPH *JCOM* June 2013 Vol. 20, No. 6 *"The use of albumin along with terlipressin significantly improved the response rates (defined as any decrease in serum creatinine) in patients with HRS when compared with terlipressin alone. There is insufficient data to comment on HRS reversal rate (defined as decrease in serum creatinine to below 1.5 mg/dL) and impact on survival. We found no evidence to support use of albumin over normal saline for plasma expansion for diagnosis of HRS"*



52) Human albumin solution resuscitation in severe sepsis and septic shock
Andrew Leitch, Gordon Craig, Paul Sadler *JICS* Volume 14, Number 1, January
2013 "The routine administration of HAS to patients with severe sepsis and
septic shock is difficult to justify on the basis of current knowledge."



Paziente..... data di nascita..... Peso.....

U. O. Data richiesta..... n° cartella clinica

INDICAZIONI ALL'USO DELLA ALBUMINA

Indicazioni all'uso della albumina

Albuminemia (g/dl).....Protidemia totale (g/dl).....

eseguita il..... (allegare il referto del laboratorio analisi)

La somministrazione di albumina necessita di Consenso Informato ai sensi del D.M. 01.09.1995

<input type="checkbox"/> Shock ipovolemico	1 ^a scelta: soluzioni di cristalloidi - 2 ^a scelta soluzioni di colloidi non proteici 3 ^a scelta Albumina, solo in caso di: - documentata controindicazione e/o non responsività alle soluzioni di colloidi e cristalloidi
<input type="checkbox"/> Ustioni	1 ^a scelta: soluzioni di cristalloidi - 2 ^a scelta soluzioni di colloidi non proteici + cristalloidi solo se coesistono le seguenti condizioni: le ustioni interessano più del 50% della superficie corporea e sono trascorse più di 24 ore dal momento in cui sono avvenute le ustioni 3 ^a scelta: Albumina + cristalloidi solo in caso di documentata controindicazione e/o non responsività alle soluzioni di colloidi e cristalloidi
<input type="checkbox"/> Cardiocirurgia	- priming-solution nel by-pass cardiopolmonare: 1 ^a scelta: soluzioni di cristalloidi - 2 ^a scelta: Albumina come priming solution nel by-pass cardiopolmonare, solo quando sia molto importante evitare l'accumulo di liquido nel tessuto interstiziale del polmone, o comunque se si ritiene importante evitare un declino della pressione oncotica. - postoperatorio: 3 ^a scelta Albumina, solo in caso di documentata controindicazione e/o non responsività alle soluzioni di colloidi non proteici e cristalloidi
<input type="checkbox"/> Trapianto d'organo	1 ^a scelta: Albumina utile solo nel postoperatorio del trapianto di fegato se: albuminemia <2,5 g/dl, Ht>30% e pressione dei capillari polmonari inferiore a 12mmHg
<input type="checkbox"/> Resezione epatica	1 ^a scelta: soluzioni di cristalloidi - 2 ^a scelta: soluzioni di colloidi non proteici 3 ^a scelta: Albumina solo in caso di non responsività ai cristalloidi, controindicazione all'uso dei colloidi non proteici; alterata funzionalità del fegato residuo; albuminemia ≤ 2g/dl
<input type="checkbox"/> Sindrome nefrosica	Albumina in caso di non responsività ai diuretici, albuminemia ≤2g/dl (2,5g/dl in età pediatrica) ed edema massivo associato a segni di ipovolemia
<input type="checkbox"/> Enteropatie protido-disperdenti e/o stati di malnutrizione	Albumina solo quando siano contemporaneamente presenti le seguenti condizioni: non responsività a terapia dietetica, albuminemia ≤ 2g/dl, diarrea grave
<input type="checkbox"/> Cirrosi scompensata	Albumina in caso di albuminemia ≤ 2g/dl e non responsività ai diuretici
<input type="checkbox"/> Paracentesi (*)	1 ^a scelta: 8-10g di Albumina/ litro di liquido ascitico estratto, nel caso di grandi volumi di liquido ascitico ≥4L
<input type="checkbox"/> Peritonite Batterica Spontanea (*)	1 ^a scelta: La somministrazione di Albumina deve essere associata ad opportuna terapia antibiotica. Albumina 1,5g/Kg peso corporeo entro 6 ore dalla diagnosi e 1g/Kg al 3°giorno
<input type="checkbox"/> Sindrome epato-renale di tipo I	1 ^a scelta: L'utilizzo dell'Albumina è appropriato in associazione a farmaci vasocostrittori
<input type="checkbox"/> Plasmaferesi	1 ^a scelta: Albumina nel caso di ricambi >20 ml/Kg/sett. (una o più sedute). L'associazione Albumina-cristalloidi o cristalloidi da soli nel caso di ricambi di volume inferiore
<input type="checkbox"/> Iperbilirubinemia nel neonato	Albumina non in associazione con la foto-terapia e mai prima dell'exanguino-trasfusione
<input type="checkbox"/> Emorragia subaracnoidea	Albumina solo nei pazienti con vasospasmo sintomatico e che richiedano più 7L/die di soluzioni di cristalloidi al fine di mantenere una pressione venosa centrale ottimale.
<input type="checkbox"/> Altro *	

Formula per calcolare la quantità di Albumina necessaria per correggere i livelli plasmatici di Albumina (tranne nei casi *)

$$DOSE (g) = [Albuminemia desiderata(g/dl) - Albuminemia attuale(g/dl)] \times Volume Plasmatico(0.04L/Kg) \times 2$$

N° flc richiesti:

(50ml al 20%).....gg trattamento.....

(250ml al 5%).....gg trattamento.....

N° flc autorizzati.....

Timbro e firma del Medico richiedente

Firma leggibile del Farmacista

Firma leggibile di chi ritira



* Per indicazioni non previste dal protocollo, redigere apposita relazione da sottoporre alla validazione della Direzione Sanitaria che sarà oggetto di monitoraggio da parte delle farmacie ospedaliere.