



LINEE GUIDA INTERNE: RACCOMANDAZIONI PER L'USO CLINICO DI ALBUMINA UMANA

SCOPO	2
CAMPO DI APPLICAZIONE	2
ELEMENTI DI FISILOGIA	2
Sintesi	2
Funzione	2
PRESCRIVIBILITA'	3
PREPARAZIONI IN COMMERCIO	3
INDICAZIONI CLINICHE	3
CALCOLO DELLA DOSE DI ALBUMINA DA SOMMINISTRARE	3
MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE	3
EFFETTI COLLATERALI E REAZIONI AVVERSE	3
RACCOMANDAZIONI	3
MODULISTICA E CONSENSO INFORMATO	3
INDICI DI MONITORAGGIO PER L'ATTIVAZIONE DELL'AUDIT CLINICO	4
INDICATORI DI QUALITA'	4
BIBLIOGRAFIA	5
LISTA DI DISTRIBUZIONE	6

Redazione	Verifica	Approvazione	Autorizzazione
Data 29.03.2023	Data	Data	Data
Dr.ssa Valentina Bellia Dr.ssa Sherrie Bhoori Dr. Luca Fumagalli Dr.ssa Giulia Perrone	Dr.ssa Anna Roli Direttore S.c. QRM	Dr. Flavio Arienti Direttore s.c. SIMT Delegato Presidente CoBUS	Dr. Antonio Triarico Direttore Sanitario

Descrizione	Data di emissione
Revisione e aggiornamento del documento	



SCOPO

Scopo del presente documento è quello di fornire raccomandazioni di *best practice* all'interno della Fondazione in merito all'uso di albumina umana al fine di garantire l'appropriatezza trasfusionale e l'ottimizzazione delle risorse disponibili.

L'attuazione di interventi finalizzati a migliorare l'appropriatezza dell'uso clinico dell'albumina umana rappresenta una priorità del Servizio Sanitario Regionale ed un obiettivo definito dal Programma Nazionale plasma e medicinali plasmaderivati.

Il consumo annuale di Albumina presso il nostro istituto nel biennio 2020-22 è in progressivo aumento rispetto ai bienni precedenti e, ad oggi, solo parzialmente soddisfatto dalla disponibilità del farmaco garantita a livello regionale.

Il piano di programmazione regionale annuale prevede a partire dal 2023 un calo della fornitura del farmaco di circa il 10-15% per i singoli presidi ospedalieri.

Tali dati presuppongono pertanto una carenza di disponibilità di albumina e richiedono una oculata gestione della stessa.

CAMPO DI APPLICAZIONE

Le raccomandazioni contenute nella presente linea guida si applicano alle strutture di ricovero ordinario e day hospital, nonché alle strutture ambulatoriali della Fondazione.

I destinatari di questa linea guida si sostanziano nel personale medico.

ELEMENTI DI FISIOLOGIA

L'albumina umana è la principale proteina plasmatica negli individui sani (3,5-5g/dl), costituendo da sola circa il 50% del contenuto proteico totale plasmatico, ed è responsabile del 70% della pressione oncotica plasmatica, da cui la sua importanza nella distribuzione dei fluidi nei compartimenti intra ed extravascolari. Il patrimonio corporeo di albumina è pari 4-5 g/kg. Non è chiaro se esista un valore soglia di concentrazione di albumina al di sotto del quale sia compromessa la sua funzione oncotica in modo clinicamente rilevante; tuttavia si considera fisiologicamente adeguato per preservare il potere oncotico, un livello di albumina plasmatica ≥ 2 g/dL e di proteine totali ≥ 3.5 g/dL.

Sintesi

L'albumina è sintetizzata interamente dalle cellule epatiche che la riversano direttamente nel torrente ematico. 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.

La sintesi di albumina è stimolata da fattori ormonali, quali insulina, cortisolo ed ormone della crescita (GH), mentre i mediatori proinfiammatori, come IL-6 e TNF- α , esercitano un effetto inibitorio. 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 mu-scoli, fegato, reni.

Funzione

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. La capacità oncotica dell'albumina è dovuta per 2/3 ad un effetto osmotico diretto, correlato alla sua massa molecolare ed all'elevata concentrazione plasmatica, per 1/3 alla carica netta negativa della molecola che è, pertanto, in grado di attrarre nel circolo sanguigno molecole con carica positiva (Es. sodio). L'albumina possiede, inoltre, molte proprietà biologiche non oncotiche 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); la neutralizzazione e detossificazione delle specie reattive dell'ossigeno; il mantenimento dell'integrità funzionale del microcircolo; la regolazione dell'equilibrio acido-base.



PRESCRIVIBILITA'

L'Albumina umana è un farmaco prescrivibile a carico del Servizio Sanitario Nazionale per le indicazioni specificate nella Nota AIFA n. 15 2006/2007 ovvero:

- ❖ Paracentesi evacuativa a largo volume nella cirrosi epatica;
- ❖ Cirrosi ascitica, sindrome nefrosica e sindromi da malassorbimento (es. intestino corto post-chirurgico o da proteino-dispersione) con grave ritenzione idrosalina non responsiva a trattamento diuretico appropriato, specie se associate ad ipoalbuminemia e segni clinici di ipovolemia.

Esiste tuttavia un razionale di utilizzo consolidato in ambito ospedaliero descritto nel paragrafo INDICAZIONI CLINICHE

PREPARAZIONI IN COMMERCIO

Le soluzioni di albumina sono emoderivati preparate dal plasma di donatori sani.

Le preparazioni registrate in commercio sono al 5%, al 20% e al 25%.

Presso Fondazione IRCCS-Istituto Nazionale Tumori sono disponibili:

- ❖ flaconi al 20% da 50ml (ogni flacone contiene albumina umana in quantità pari a 10 grammi).
- ❖ flaconi al 5% da 250ml (ogni flacone contiene albumina umana in quantità pari a 12.5 grammi).

INDICAZIONI CLINICHE

La principale indicazione d'uso di albumina si basa sulla capacità di agire come plasma expander. Numerosi studi e sperimentazioni cliniche hanno supportato questa ipotesi, tuttavia le evidenze di efficacia non sono univoche; ancora non definite le indicazioni terapeutiche associate alle proprietà non-oncologiche della proteina.

Ad oggi il riempimento volemico in pazienti critici nei quali i cristalloidi o collodi non proteici sono inefficaci o controindicati e il trattamento/prevenzione delle complicanze severe del paziente con cirrosi avanzata rappresentano il campo di maggiore evidenza clinica (**ALL-LG-03-CoBUS-01**).

CALCOLO DELLA DOSE DI ALBUMINA DA SOMMINISTRARE

$$\text{Dose (g)} = (2,5 \text{ g/dL} - \text{albuminemia attuale}) \times (\text{kg} \times 0,8).$$

Legenda:

2,5 g/dL: valore di albumina desiderato;

kg: peso corporeo;

0,8: coefficiente per il calcolo del volume plasmatico.

MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

La dose e la velocità di somministrazione della Albumina dipendono dall'indicazione e dalle caratteristiche di urgenza clinica e stabilità emodinamica.

Nella pratica clinica si raccomanda generalmente una velocità non superiore a 0.25-1 gr/kg/h.

Infusioni lente (0.25-1 gr/kg in 1-2 ore ovvero velocità non superiore a 16gr/h) sono raccomandate dopo l'esecuzione di paracentesi evacuative ad ampio volume.

Si raccomanda di evitare infusioni troppo rapide poiché possono potenzialmente provocare una brusca riduzione della pressione arteriosa e scompenso cardiocircolatorio acuto.

EFFETTI COLLATERALI E REAZIONI AVVERSE

Sono possibili reazioni immediate di tipo allergico con febbre, brividi, nausea, vomito, orticaria, ipotensione, aumento della salivazione, effetto sulla respirazione e sulla frequenza cardiaca. In caso di infusione molto rapida (20 - 50 mL/minuto) si può verificare una rapida caduta della pressione arteriosa.

L'albumina è considerata un'emoderivato sicuro dal punto di vista infettivologico, con qualche interrogativo per la potenziale trasmissione di prioni.

RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda di mantenere in cartella il modulo di consegna emesso dal SIMT al momento dell'assegnazione che riporta anche il numero di lotto.

MODULISTICA E CONSENSO INFORMATO

Modulo di richiesta

La richiesta di albumina deve avvenire secondo le indicazioni presenti nel processo trasversale CTO-03 tramite apposto modulo MOD-IO-P01-10-06



È necessario compilare la richiesta in tutte le sue parti.

Richieste parzialmente compilate e/o prive di indicatore del valore di albumina plasmatica non potranno essere evase.

Consenso Informato

Per tutte le indicazioni è necessario richiedere ed acquisire il consenso informato alla trasfusione

INDICI DI MONITORAGGIO PER L'ATTIVAZIONE DELL'AUDIT CLINICO

Effettuazione di terapia con albumina nelle seguenti condizioni:

Albuminemia > 2,5 g/dL.

INDICATORI DI QUALITA'

Denominazione	% di richieste di albumina umana appropriate
Razionale	Valutare l'adesione ai criteri di indicazione terapeutica raccomandati
Numeratore	N° richieste di albumina umana appropriate
Denominatore	N° richieste di albumina umana
Categoria indicatore	Esito
Dimensione valutata	Appropriatezza
Fonte	Dati SIMT
Direzione dell'indicatore	In aumento



BIBLIOGRAFIA

1. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), le note AIFA 2006-2007 per l'uso.
2. Linee guida all'uso dell'albumina: concordanze e divergenze. G., Brambilla. Rapporti ISTISAN 2004; 10, 149-57.
3. Commissione Nazionale per il Servizio Trasfusionale. sanità, Ministero della. 1993, Il Buon Uso del sangue.
4. Albumin improves the response. Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G et al. 1998, J Hepatol.
5. Management of Adult Patients With Ascites Caused by. BA., Runyon. 1998, Hepatology.
6. Randomized Comparative Study of Therapeutic. Ginès P, Titò L, Arroyo V et al. 1998, Gastroenterology.
7. Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei. 1a Edizione Settembre 2008.
8. Linee guida all'uso dell'albumina: concordanze e divergenze. G., Brambilla. 2004, Rapporti ISTISAN.
9. Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology*. 2013.
10. Clinical indications for the albumin use: still a controversial issue. all, Caraceni et. 2013, Eur J Intern Med.
13. AISF-SIMTI Position Paper: The appropriate use of albumin in patients. (AISF), Italian Association for the Study of the Liver. 2016, Digestive and Liver Disease.
14. Caraceni P, Angeli P. AISF-SIMTI Position Paper: The appropriate use of albumin in patients with liver cirrhosis. 2016.
15. China L, Freemantle N, Forrest E, Kallis Y, Ryder SD, Wright G, Portal AJ, Becares Salles N, Gilroy DW, O'Brien A e Investigators, ATTIRE Trial. A Randomized Trial of Albumin Infusions in Hospitalized Patients with Cirrhosis. . *N Engl J Med*. . 2021.
16. D, Cook. Is albumin safe? . *N Engl J Med*. 204.
17. Amit Patel 1, Michael A Laffan 2 , Umeer Waheed 3 , Stephen J Brett. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ*. 2014.
18. Pietro Caironi, M.D., Gianni Tognoni, M.D., Serge Masson, Ph.D., Roberto Fumagalli, M.D., Antonio Pesenti, M.D., Marilena Romero, Ph.D., Caterina Fanizza, M.Stat., Luisa Caspani, M.D., Stefano Faenza, M.D., Giacomo Grasselli, M.D., Gaetano Iapichino, M.D. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014
19. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406–460.
20. Paolo Caraceni, Alastair O'Brien, Pere Gines. Long-term albumin treatment in patients with cirrhosis and ascites , *Journal of Hepatology* 2022 vol. 76 j 1306–1317
21. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, et al.. Long-Term albumin administration in decompensated cirrhosis (answer): an open-label randomised trial. *Lancet* 2018;391:2417–29. 10.1016/S0140-6736(18)30840-7

LISTA DI DISTRIBUZIONE

Funzione	Copia controllata	Pubblicazione
Comitato per il Buon Uso del Sangue	server MCQ	/
s.c. QRM	/	INTranet
Tutto il personale coinvolto nel processo	/	INTranet

La distribuzione in forma controllata avviene attraverso la rete INTranet oppure tramite la cartella di struttura "Vigenti", con informazione a mezzo posta elettronica delle funzioni individuate nella lista di distribuzione dell'avvenuto inserimento o modifica del documento



LINEE GUIDA INTERNE:

RACCOMANDAZIONI PER L'USO CLINICO
DI ALBUMINA UMANA

SCOPO	2
CAMPO DI APPLICAZIONE.....	2
ELEMENTI DI FISIOLOGIA.....	2
Sintesi.....	2
Funzione.....	2
PRESCRIVIBILITA'.....	3
PREPARAZIONI IN COMMERCIO.....	3
INDICAZIONI CLINICHE.....	3
CALCOLO DELLA DOSE DI ALBUMINA DA SOMMINISTRARE.....	3
MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE.....	3
EFFETTI COLLATERALI E REAZIONI AVVERSE.....	3
RACCOMANDAZIONI.....	3
MODULISTICA E CONSENSO INFORMATO.....	3
INDICI DI MONITORAGGIO PER L'ATTIVAZIONE DELL'AUDIT CLINICO.....	4
INDICATORI DI QUALITA'.....	4
BIBLIOGRAFIA.....	5
LISTA DI DISTRIBUZIONE.....	6

Redazione	Verifica	Approvazione	Autorizzazione
Data 29.03.2023	Data 04/04/2023	Data 04.04.2023	Data 11.04.2023
Dr.ssa Valentina Bellia <i>Valentina Bellia</i> Dr.ssa Sherrie Bhowri <i>Sherrie Bhowri</i> Dr. Luca Fumagalli <i>Luca Fumagalli</i> Dr.ssa Giulia Perrone <i>Giulia Perrone</i>	Dr.ssa Anna Roli Direttore S.c. ORM <i>Anna Roli</i>	Dr. Flavio Arienti Direttore s.c. SIMT Delegato Presidente CoBUS <i>Flavio Arienti</i>	Dr. Antonio Trianco Direttore Sanitario <i>Antonio Trianco</i>

Descrizione	Data di emissione
Revisione e aggiornamento del documento	11.04.23