

PECULIARITA' DEI PLASMADERIVATI: ASPETTI SCIENTIFICI

Dott.ssa D. Iovine

U.O .Farmacia

A.O. Cardarelli di Napoli





- I Medicinali Plasma Derivati (MPD) sono specialità farmaceutiche prodotte attraverso processi di lavorazione industriale del plasma, la componente liquida del sangue raccolta da donatori volontari attraverso procedure di aferesi produttiva o ottenuta dalla separazione attraverso mezzi fisici (centrifugazione) dal sangue intero .
- Considerata la loro natura biologica, **la qualità e la sicurezza degli MPD si basa sui controlli effettuati sulla materia prima “plasma”** e sulla sua origine, nonché sui successivi processi di lavorazione industriale, tra cui i metodi di rimozione e inattivazione virale .



Gli MPD esercitano un ruolo chiave, e talora non sostituibile, nel trattamento di molte condizioni cliniche acute e croniche.

A livello internazionale, si osserva un aumento significativo e costante della domanda di

- le ImmunoGlobuline (IG) polivalenti, che costituiscono il principale *driver della produzione e dei programmi di autosufficienza*
- fattori della coagulazione
- albumina.

Determinanti della crescita

- INVECCHIAMENTO DELLA POPOLAZIONE

- IDENTIFICAZIONE DI NUOVE INDICAZIONI

TERAPEUTICHE

- AUMENTO DELLE DIAGNOSI

- NUOVI BISOGNI ESPRESSI DA PAESI CON ECONOMIE

EMERGENTI

LA RACCOLTA IN ITALIA



#plasmaitalia

Plasma Italia è un'iniziativa promossa dal Centro Nazionale Sangue in collaborazione con le Associazioni e Federazioni nazionali di donatori volontari di sangue AVIS, CRI, FIDAS e FRATRES per raccontare il sistema nazionale di produzione di medicinali plasmaderivati e aumentare la consapevolezza sull'importanza della donazione periodica, volontaria, gratuita e responsabile di plasma.



È una donazione
Volontaria



È una donazione
Periodica



È una donazione
Gratuita



È una donazione
Responsabile

In Italia il plasma raccolto e lavorato industrialmente proviene esclusivamente da donazioni volontarie anonime e non remunerate effettuate per la maggior parte da donatori periodici e associati.

LA RACCOLTA IN ITALIA



Il contratto con le aziende, che operano come fornitori di servizio, è considerato una modalità di “lavorazione in conto terzi”, la cui acquisizione da parte delle Regioni viene attuata mediante procedura di gara conforme alla normativa vigente

RAPPORTO ISTISAN 16/7

Gli attuali contratti tra le Regioni e la ditta di trasformazione aggiudicataria, Kedrion SpA (di seguito Kedrion), prevedono la produzione dei seguenti MPD:

- **ALBUMINA**
- **IMMUNOGLOBULINE UMANE NORMALI AD USO ENDOVENOSO
(INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN, IVIG)**
- **ANTITROMBINA (AT),**
- **CONCENTRATI DI FATTORE VIII DI ORIGINE PLASMATICA (FVIIIIPD),**
- **CONCENTRATI DI FATTORE IX DI ORIGINE PLASMATICA (FIXPD),**
- **CONCENTRATI DI COMPLESSO PROTROMBINICO A 3 FATTORI (CCP₃)**



DRIVERS DI AUTOSUFFICIENZA



AUTOSUFFICIENZA

L'autosufficienza è concepita come “punto di equilibrio” tra elementi differenti, in relazione alla copertura dei fabbisogni appropriati e alla sostenibilità del sistema

Programma nazionale di autosufficienza del sangue



Donatori

2017	2018
1.680.146	1.682.724



Globuli rossi

2018

Produzione	Consumi
2.550.046 unità	2.521.247 unità



Ministero della Salute

www.salute.gov.it

DEFINIZIONE DI AUTOSUFFICIENZA

- ...la capacità di garantire ai pazienti, in modo sistematico e sostenibile, la pronta e continua disponibilità di un insieme definito di MPD col più elevato grado di qualità e sicurezza e in conformità al quadro normativo esistente che risponda al soddisfacimento di bisogni clinici appropriati attraverso la raccolta nazionale di plasma basata su donazioni volontarie e non remunerate con il contributo di quote di MPD acquisiti sul mercato.
- *Istisan G.U. 12.01.2017*

Obiettivi

- Raggiungimento dell'autosufficienza nazionale di emocomponenti e MPD
- Erogazione di prestazioni trasfusionali uniformi su tutto il territorio nazionale
- Sviluppo della medicina trasfusionale e utilizzo appropriato del sangue e dei suoi prodotti.

Obiettivi strategici

- **Promozione del razionale ed appropriato utilizzo del plasma e dei MPD attraverso:**
 - 1. Adozione di interventi **finalizzati al governo dell'appropriatezza di utilizzo clinico** dei principali MPD, anche al fine di ridurre gli scostamenti tra le Regioni e rispetto ad altri Paesi di analogo tenore socio-economico;
 - 2. Utilizzo prioritario dei MPD da conto-lavorazione e la compensazione intra e interregionale;
 - 3. Gestione delle **eccedenze e carenze** di intermedi e prodotti finiti della lavorazione del plasma.

Obiettivi strategici

Incremento della raccolta di plasma da inviare al frazionamento industriale, in particolare per le regioni che presentano maggiore scostamento dall'indice nazionale

Adozione di misure a favore dell'efficienza e della sostenibilità

Avvio di sperimentazioni di nuovi sistemi gestionali a favore dell'efficienza e della sostenibilità

Obiettivi clinici assistenziali



- Garantire **la continuità e l'adeguatezza** della fornitura di medicinali plasmaderivati (MPD), indispensabili per il trattamento di molte patologie croniche, in assenza di valide alternative farmacologiche.

DRIVER DI PRIORITA'

Attualmente WHO identifica 6 DRIVER a cui dare priorità nei programmi di autosufficienza

Albumina

Plasma fresco
congelato

Concentrati
piastrinici

Sangue intero e
concentrati
eritrocitari

Immunoglobuline
umane polivalenti
(uso intravenoso e
sottocute)

Fattore VIII della
coagulazione

Contesto Italia:

la domanda e l'offerta sono in equilibrio?

Flessione nella raccolta di plasma, in particolare da separazione (che rappresenta circa il 75% del Plasma italiano inviato alla plasma derivazione)

- riduzione della domanda trasfusionale con diminuzione della raccolta di sangue intero
- adozione di politiche e progetti di Patient Blood Management (PBM)

RIDUZIONE

Aumento della domanda di alcuni M es. immunoglobuline polivalenti (Ig), che ormai emergono come il principale driver della produzione e programmi di autosufficienza, i fattori della coagulazione e l'albumina.

Principali fattori:

- invecchiamento della popolazione,
- identificazione di nuove indicazioni terapeutiche
- domanda dei Paesi con economie emergenti (aumento delle diagnosi e bisogni di cura precedentemente non espressi)

AUMENTO

MEDICINALI PLASMADERIVATI I PRODOTTI del PLASMA

Tabella 4. Principi attivi considerati nel presente rapporto e relativi codici ATC e unità di misura

Principio attivo	Codice ATC	Unità di misura
Albumina	B05AA01	g
Antitrombina	B01AB02	UI
Emostatici locali e associazioni	B02BC B02BC30	mL/confezioni
Complesso protrombinico	B02BD	UI
Alternative terapeutiche al complesso protrombinico	B02BD01	UI
Complesso protrombinico attivato	B02BD03	UF
Fattore VII di coagulazione del sangue plasmatico	B02BD05	UI
Fattore VII di coagulazione del sangue attivato, ricombinante	B02BD08	mg
Fattore VIII di coagulazione del sangue plasmatico e ricombinante	B02BD02	UI
Fattore VIII umano di coagulazione/fattore di Von Willebrand	B02BD06	UI
Fattore IX di coagulazione del sangue plasmatico	B02BD04	UI
Fattore IX di coagulazione del sangue ricombinante	B02BD09	UI
Fattore XIII di coagulazione del sangue	B02BD07	UI
Fibrinogeno	B02BB01	g
Immunoglobuline umane normali ad uso sottocutaneo	J06BA01	g
Immunoglobuline umane normali ad uso endovenoso	J06BA02	g
Immunoglobuline specifiche antiepatite B ad uso endovenoso e sottocutaneo	J06BB04	UI
Immunoglobuline specifiche antitetano ad uso endovenoso e sottocutaneo	J06BB02	UI
Immunoglobuline specifiche anti-cytomegalovirus	J06BB09	UI
Immunoglobuline specifiche anti-D (Rh)	J06BB01	UI/ μ g
Inibitore dell'alfa1-proteinasi	B02AB02	mg
Inibitore umano della C1 esterasi	B06AC01	UI
Proteina C umana	B01AD12	UI
Proteine plasmatiche umane	B05AA02	mL

MEDICINALI PLASMA DERIVATI I PRODOTTI del PLASMA

Tabella 5. Prodotti contenenti albumina attualmente in commercio
(Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)

Codice AIC	Denominazione farmaco	Ditta produttrice	g	Classe SSN
011544020	ALBUMINA UM.BEHRING*IV 50ML20%	CSL BEHRING SpA	10	A
021111024	UMANALBUMIN*INF FL 50ML 200G/L	KEDRION SpA	10	A
021111051	UMANALBUMIN*FL 250ML 5%	KEDRION SpA	12,5	A
021111087	UMANALBUMIN*INF FL 50ML 250G/L	KEDRION SpA	12,5	A
021111101	UMANALBUMIN*EV FL 100ML 200G/L	KEDRION SpA	20	A
022515136	ALBITAL*1FL 50ML 25G/100ML+SET	KEDRION SpA	12,5	A
022515163	ALBITAL*1FL 50ML SOLUZ 20%+SET	KEDRION SpA	10	A
028989046	PLASBUMIN*EV 1FL 50ML 200G/L	GRIFOLS ITALIA SpA	10	A
028989059	PLASBUMIN*EV 1FL 100ML 200G/L	GRIFOLS ITALIA SpA	20	A
029251016	ALBUTEIN*IV FL 250ML 50G/L	GRIFOLS ITALIA SpA	12,5	C
029251028	ALBUTEIN*IV FL 500ML 50G/L	GRIFOLS ITALIA SpA	25	C
029251030	ALBUTEIN*IV FL 50ML 200G/L	GRIFOLS ITALIA SpA	10	A
029251042	ALBUTEIN*IV FL 50ML 25%	GRIFOLS ITALIA SpA	12,5	A
034611018	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 50ML 20%	GRIFOLS ITALIA SpA	10	A
034611020	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 100ML 20%	GRIFOLS ITALIA SpA	20	A
034611032	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 100ML 5%	GRIFOLS ITALIA SpA	5	C
034611044	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 250ML 5%	GRIFOLS ITALIA SpA	12,5	C
034611057	ALBUMINA GRIFOLS*1FL 500ML 5%	GRIFOLS ITALIA SpA	25	C
034611069	ALBUMINA GRIFOLS*50ML 25G/100M	GRIFOLS ITALIA SpA	12,5	A
036176016	ALBUMINA LFB*FL 50ML 200MG/ML	LAB. FRANÇ. BIOTEC.	10	A
036504052	ALBUREX*INFUS 1FL 50ML 20%	CSL BEHRING GmbH	10	A
036504064	ALBUREX*INFUS 1FL 100ML 20%	CSL BEHRING GmbH	20	A
036504076	ALBUREX*INFUS 1FL 50ML 25%	CSL BEHRING GmbH	12,5	A
037566015	ALBUMINA BAXTER*1FL 250ML 50G/	BAXALTA ITALY Srl	12,5	C
037566054	ALBUMINA BAXTER*FL 50ML 200G/L	BAXALTA ITALY Srl	10	A
037566078	ALBUMINA BAXTER*1FL 100ML 200G	BAXALTA ITALY Srl	20	A
037566092	ALBUMINA BAXTER*FL 50ML 250G/L	BAXALTA ITALY Srl	12,5	A
038109017	FLEXBUMIN*24SACCHE 50ML 200G/L	BAXALTA ITALY Srl	240	H
038109031	FLEXBUMIN*12SACCHE 100ML200G/L	BAXALTA ITALY Srl	240	H
038109056	FLEXBUMIN*SAC INF 50ML 200G/L	BAXALTA ITALY Srl	10	A
038109068	FLEXBUMIN*SAC INF 100ML 200G/L	BAXALTA ITALY Srl	20	A
038109070	FLEXBUMIN*SAC INF 50ML 250G/L	BAXALTA ITALY Srl	12,5	A
039073010	ALBIOMIN*INF 250ML 50G/L 5%	BIOTEST ITALIA Srl	12,5	C
039073022	ALBIOMIN*FL 50ML 200G/L 20%	BIOTEST ITALIA Srl	10	A
039073034	ALBIOMIN*INF 100ML 200G/L 20%	BIOTEST ITALIA Srl	20	A
039187063	ALBUNORM*1FL 50ML 20% 200G/L	OCTAPHARMA ITALY SPA	10	A
039187087	ALBUNORM*1FL 100ML 20% 200G/L	OCTAPHARMA ITALY SPA	20	A
039187101	ALBUNORM*1FL 50ML 25% 250G/L	OCTAPHARMA ITALY SPA	12,5	A

LA domanda in ITALIA

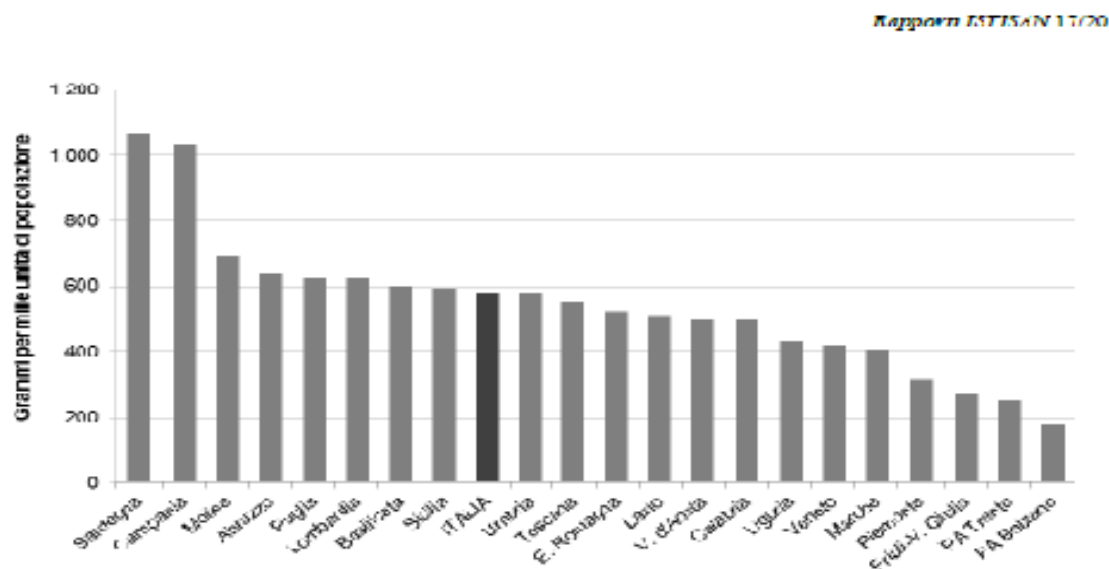
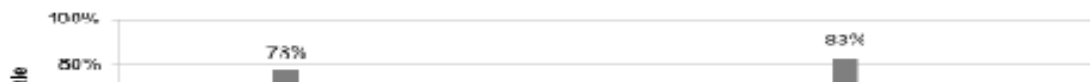


Figura 6. Domanda nazionale o regionale (a carico SSN o privata) di albumina in grammi per mille residenti di albumina, 2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

La Figura 6 evidenzia in Abruzzo, Basilicata, Campania, Lombardia, Molise, Puglia, Sardegna e Sicilia una domanda regionale maggiore rispetto alla domanda nazionale, con valori ancora significativi per Sardegna e Campania (~20%).



QUALCHE DATO

Programma produzione e consumo unità di globuli rossi 2018 e confronto con produzione e consumo 2017*

Regioni e Province autonome	Popolazione residente 01/01/2017 [^]	Produzione e consumo globuli rossi 2017*				Programma produzione e consumo globuli rossi 2018					
		Produzione 2017*	unità %	Consumo 2017*	unità %	Produzione 2018	unità %	Δ 2017-2018	Consumo 2018	unità %	Δ 2017-2018
Valle d'Aosta	126.883	5.966	47	5.008	39,5	5.800	45,7	-2,78%	4.485	35,3	-10,44%
Piemonte	4.392.526	209.157	47,6	185.584	42,2	210.000	47,8	0,40%	190.000	43,3	2,38%
Liguria	1.565.307	71170	45,5	69.365	44,3	72.000	46	1,17%	70.150	44,8	1,13%
Lombardia	10.019.166	470.124	46,9	455.792	45,5	478.000	47,7	1,68%	464.700	46,4	1,95%
Prov. Auton. di Trento	538.604	25.339	47	18.590	34,5	25.000	46,4	-1,34%	18.760	34,8	0,91%
Prov. Auton. di Bolzano	524.256	22.073	42,1	20.159	38,5	22.300	42,5	1,03%	20.490	39,1	1,64%
Friuli V Giulia	1.217.872	59.345	48,7	52.171	42,8	61.000	50,1	2,79%	52.950	43,5	1,49%
Veneto	4.907.529	252.914	51,5	243.083	49,5	253.566	51,7	0,26%	246.610	50,3	1,45%
Emilia-Romagna	4.448.841	212.417	47,7	204.204	45,9	205.000	46,1	-3,49%	198.900	44,7	-2,60%
Toscana	3.742.437	160.246	42,8	161.306	43,1	165.000	44,1	2,97%	164.900	44,1	2,23%
Umbria	888.908	40.674	45,8	40.447	45,5	41.500	46,7	2,03%	41.450	46,6	2,48%
Marche	1.538.055	78.652	51,1	77.106	50,1	77.000	50,1	-2,10%	76.000	49,4	-1,43%
Lazio	5.898.124	177.449	30,1	203.271	34,5	190.790	32,3	7,52%	212.900	36,1	4,74%
Sardegna	1.653.135	85.061	51,5	110.375	66,8	84.757	51,3	-0,36%	109.189	66	-1,07%
Abruzzo	1.322.247	52.941	40	54.054	40,9	53.558	40,5	1,17%	55.362	41,9	2,42%
Campania	5.839.084	170.923	29,3	171.714	29,4	170.500	29,2	-0,25%	175.500	30,1	2,20%
Molise	310.449	16.513	53,2	15.927	51,3	17.000	54,8	2,95%	15.850	51,1	-0,48%
Puglia	4.063.888	156.075	38,4	156.438	38,5	157.500	38,8	0,91%	156.900	38,6	0,30%
Basilicata	570.365	23.470	41,1	23.500	41,2	24.000	42,1	2,26%	23.720	41,6	0,94%
Calabria	1.965.128	72.266	36,8	72.351	36,8	71.500	36,4	-1,06%	71.200	36,2	-1,59%
Sicilia	5.056.641	195.587	38,7	199.974	39,5	204.496	40,4	4,56%	205.745	40,7	2,89%
S.T. Forze Armate	0	1.638		1133		1.800		9,89%	640		-43,51%
ITALIA	60.589.445	2.560.000	42,3	2.541.552	41,9	2.592.067	42,8	1,25%	2.576.401	42,5	1,37%

Legenda

*: Dati preliminari 2017

[^]: Dati ISTAT GeoDemo popolazione residente al 1° gennaio 2017

unità %: unità di globuli rossi/mille unità di popolazione

Prov. Auton.: Provincia autonoma

S.T.: Servizio trasfusionale

CONSUMI DI ALBUMINA E PLASMADERIVATI ITALIA

1. Il confronto del dato italiano con gli omologhi rilevati in altri Paesi ad analogo tenore socio-economico fornisce una prima indicazione sulla propensione all'utilizzo di questi medicinali.
2. L'ITALIA È IL MAGGIORE CONSUMATORE DI ALBUMINA A LIVELLO INTERNAZIONALE, CON UN UTILIZZO PRO CAPITE FINO A TRE VOLTE MAGGIORE RISPETTO AD ALTRI PAESI INDUSTRIALIZZATI AD ESSA COMPARABILI ED È AL SECONDO POSTO PER IL CONSUMO DI AT, CON UN UTILIZZO DA DUE A SETTE VOLTE MAGGIORE RISPETTO AI MEDESIMI PAESI

COME GARANTIRE L'AUTOSUFFICIENZA?

E' necessario quindi:

- Sostenere la produzione (raccolta) del plasma
- Ricondurre la domanda di approvvigionamento in MPD al fabbisogno clinico appropriato
- Perseguire un'autosufficienza sostenibile in MPD in conto lavoro



IL RUOLO DEL FARMACISTA

- GARANTIRE L'APPROPRIATEZZA D'USO ATTRAVERSO APPOSITA MODULISTICA;
- EFFETTUARE IL MONITORAGGIO DEI CONSUMI E DELLA SPESA AL FINE DI FORNIRE ALL'INDUSTRIA FARMACEUTICA UN FABBISOGNO REALE;
- LIMITARE GLI ACQUISTI NON DERIVANTI DAL CAMBIO SANGUE
- FARMACOVIGILANZA
- RISPETTO DELLA NORMATIVA, DELLE RACCOMANDAZIONI E ACQUISIZIONE CONSENSO INFORMATO
- IMPLEMENTAZIONE USI PLASMA EXPANDERS E NUTRIZIONE ARTIFICIALE

APPROPRIATEZZA

La promozione degli interventi mirati al recupero di appropriatezza nell'utilizzo clinico del PFC e dei MPD deve essere basata su strategie incentrate non solo sui "prodotti" **ma orientate al soddisfacimento appropriato delle necessità cliniche dei pazienti, mediante l'attenta e puntuale analisi dei bisogni** e la ricerca di una sempre maggiore integrazione con la realtà assistenziale in cui la rete trasfusionale è collocata

Il monitoraggio dei consumi di PFC e MPD, deve integrarsi con l'analisi dei dati sulla produzione e sul consumo dei MPD effettuata dal CNS per confrontarsi sistematicamente con altre Regioni comparabili per livelli di attività assistenziali erogate e con Paesi europei ad analogo tenore socio-economico.

APPROPRIATEZZA

Le predette attività sono finalizzate ad individuare modalità operative che consentano di ottimizzare i **processi di promozione e monitoraggio dell'utilizzo clinico appropriato, sia del PFC sia dei MPD, in particolare dell'albumina e dell'AT**, per i quali il benchmarking internazionale in Italia indica, ad eccezione di alcune Regioni, **un utilizzo diffusamente inappropriato** che ne influenza negativamente i livelli di autosufficienza nazionale

Le SRC devono inoltre verificare accuratamente, in collaborazione con i servizi farmaceutici regionali, **l'appropriatezza dell'impiego clinico delle IVIg o Ig a utilizzo sottocutaneo nelle Regioni in cui il consumo dei predetti MPD si discosti significativamente da quello medio nazionale** e da quello di Paesi europei ad analogo tenore socio-economico

Le principali indicazioni per l'uso clinico appropriato di albumina sono rappresentate dal trattamento e dalla prevenzione delle complicanze cliniche più gravi nei pazienti **con cirrosi avanzata e dalla fluidoterapia dei pazienti critici, per i quali cristalloidi e colloidi non proteici siano non efficaci o controindicato** .

La principale indicazione per l'uso clinico appropriato **di AT è, invece, rappresentata dalla terapia sostitutiva nei pazienti con carenze congenite**

Indicatori di appropriatezza

Le Regioni sono monitorate sulla base dei seguenti indicatori, espressi in variazione annua rispetto al programmato, relativi all'appropriatezza di utilizzo del plasma e dei MPD

1. Domanda standardizzata di albumina (grammi / mille abitanti).
2. Domanda di albumina a carico del SSN distribuita attraverso il canale delle farmacie aperte al pubblico (chilogrammi).
3. Domanda standardizzata di antitrombina (unità internazionali / abitante).
4. Domanda standardizzata di immunoglobuline polivalenti (grammi / mille abitanti).
5. Domanda standardizzata di plasma fresco congelato (millilitri / mille abitanti).

INAPPROPRIATE

È necessario che l'impiego dei MPD venga ricondotto a livelli coerenti con le migliori evidenze scientifiche disponibili di efficacia clinica, sono da considerarsi inappropriati:

- Una domanda di albumina superiore a 400 grammi per mille unità di popolazione, in assenza di documentate peculiarità epidemiologiche e cliniche;
- Una domanda di AT superiore a 1 UI pro capite, in assenza di documentate peculiarità epidemiologiche e cliniche ;
- Una domanda di PFC superiore a 1.600 millilitri per mille unità di popolazione, in assenza di documentate peculiarità epidemiologiche e cliniche.
- Alla luce del costante aumento dei consumi di Ig registrato nel corso degli ultimi anni, l'utilizzo di Ig richiede, in tutte le Regioni, un attento monitoraggio e una valutazione dell'efficacia clinica
- In assenza di documentate peculiarità epidemiologiche e cliniche, sono da ritenersi in ogni caso inappropriati utilizzi superiori a 110 grammi per mille unità di popolazione.

Raccomandazioni SIMTI

1^a Edizione
Settembre 2008

Gruppo di Redazione

G. Liembruno, F. Bennardello,
A. Lattanzio, P. Piccoli, G. Rossetti

**Raccomandazioni SIMTI
sul corretto utilizzo
degli emocomponenti
e dei plasmaderivati**

Raccomandazioni SIMTI

OBIETTIVO DELLE RACCOMANDAZIONI

Obiettivo di questo documento è giungere ad un consenso sull'uso clinico di emocomponenti e plasmaderivati. Le raccomandazioni in esso contenute non intendono sostituire in alcun modo la valutazione clinica che il medico esegue sul singolo paziente, né l'esperienza personale del medico stesso, ma vogliono rendere disponibile uno strumento di consultazione e che possa anche consentire una verifica dell'appropriatezza. A questo scopo sono stati individuati specifici indicatori di monitoraggio e valutazione, per l'effettuazione dell'audit clinico, differenziati per ogni prodotto nei capitoli relativi.

CONSENSO INFORMATO

La terapia con emocomponenti/emoderivati necessita del consenso informato del ricevente.

RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda di registrare in cartella gli estremi del prodotto infuso, compreso il numero di lotto.

Raccomandazioni SIMTI

INDICAZIONE	NOTE	GDR
INDICAZIONI APPROPRIATE (per le quali esiste ampio consenso e condivisione)		
Paracentesi	5 g di albumina/L di liquido ascitico estratto, dopo paracentesi di volumi > 5 L	1C+
Plasmaferesi terapeutica	Per scambi > 20 mL/kg in una seduta o > 20 mL/kg/settimana in sedute successive	2C+
Peritonite batterica spontanea in cirrosi	Associata alla somministrazione di antibiotici	1C+

Raccomandazioni SIMTI

INDICAZIONI OCCASIONALMENTE APPROPRIATE (ove siano soddisfatti ulteriori criteri)		
Cardiochirurgia	Trattamento di ultima scelta, dopo i cristalloidi e i colloidi non proteici	2C+
Chirurgia maggiore	E' sconsigliato l'uso immediato post-intervento. Unica indicazione all'uso: albuminemia < 2 g/dL dopo normalizzazione della volemia	2C+
Cirrosi epatica con ascite refrattaria	Generalmente inefficace, se non in pazienti con albuminemia < 2 g/dL	2C
Controindicazione all'uso dei colloid non proteici	<ul style="list-style-type: none">- gravidanza e allattamento;- periodo perinatale e prima infanzia;- insufficienza epatica acuta;- insufficienza renale di grado medio-elevato (specie oligoanurica);- trattamento dialitico in presenza di gravi deficit dell'emostasi e albuminemia basale inferiore a 2-2,5 g/dL;- emorragia intracranica;- ipersensibilità.	2C
Shock emorragico	Solo in caso di: <ul style="list-style-type: none">- mancata risposta alle soluzioni di cristalloidi o colloid;- controindicazione all'uso di colloid non proteici.	1A
Sindrome epato-renale	Associata alla somministrazione di farmaci vasocostrittori	2B
Sindrome nefrosica	Solo nei pazienti con albuminemia < 2 g/dL con ipovolemia e/o edema polmonare	2C
Trapianto d'organo	Nel postoperatorio del trapianto di fegato per il controllo dell'ascite e dell'edema periferico, per rimpiazzare la perdita di liquido ascitico dal catetere di drenaggio, se albuminemia < 2,5 g/dL con Htc > 30%	1C
Ustioni	In caso di ustioni > 30% della superficie corporea, trascorse le prime 24 ore	2C+

Raccomandazioni SIMTI

SINDROMI DA IPONUTRIZIONE (indicazione occasionalmente appropriata)

L'albumina non deve essere impiegata per fini nutrizionali; a questo fine deve essere utilizzata la nutrizione enterale, usando formulazioni basate su peptidi, o la nutrizione parenterale totale.

Tuttavia, nei pazienti con diarrea associata ad intolleranza alla nutrizione enterale, la somministrazione di albumina può essere utile se coesistono tutte le seguenti condizioni: volume della diarrea > 2 L/die; albumina sierica < 2 g/dL; prosecuzione della diarrea nonostante la somministrazione di peptidi a catena corta e formulazioni di minerali; nessuna altra causa che giustifichi la diarrea (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{32,33}.

Tabella II - Indicazioni inappropriate all'uso di albumina

-
- 1) Albuminemia > 2,5 g/dL
 - 2) Ipoalbuminemia cronica in assenza di edemi e/o ipotensione acuta
 - 3) Malnutrizione
 - 4) Cicatrizzazione delle ferite
 - 5) Shock non emorragico
 - 6) Ascite responsiva ai diuretici
 - 7) Ustioni nelle prime 24 h
 - 8) Enteropatie protido-disperdenti e malassorbimento
 - 9) Pancreatiti acute e croniche
 - 10) Emodialisi
 - 11) Ischemia cerebrale
 - 12) Emodiluzione normovolemica acuta in chirurgia
 - 13) Sindrome da iperstimolazione ovarica
-

RACCOMANDAZIONI SIMTI

 Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunematologia	Capitolo 4 - Raccomandazioni per l'uso dell'albumina	1ª Edizione
--	--	-------------

Tabella I - Indicazioni all'uso di albumina

INDICAZIONE	NOTE	GDR
INDICAZIONI APPROPRIATE (per le quali esiste ampio consenso e condivisione)		
Paracentesi	5 g di albumina/L di liquido ascitico estratto, dopo paracentesi di volumi > 5 L	1C+
Plasmaferesi terapeutica	Per scambi > 20 mL/kg in una seduta o > 20 mL/kg/settimana in sedute successive	2C+
Peritonite batterica spontanea in cirrosi	Associata alla somministrazione di antibiotici	1C+
INDICAZIONI OCCASIONALMENTE APPROPRIATE (ove siano soddisfatti ulteriori criteri)		
Cardiochirurgia	Trattamento di ultima scelta, dopo i cristalloidi e i colloidali non proteici	2C+
Chirurgia maggiore	E' sconsigliato l'uso immediato post-intervento. Unica indicazione all'uso: albuminemia < 2 g/dL dopo normalizzazione della volemia	2C+
Cirrosi epatica con ascite refrattaria	Generalmente inefficace, se non in pazienti con albuminemia < 2 g/dL	2C
Controindicazione all'uso dei colloidali non proteici	<ul style="list-style-type: none"> - gravidanza e allattamento; - periodo perinatale e prima infanzia; - insufficienza epatica acuta; - insufficienza renale di grado medio-elevato (specie oligoanurica); - trattamento dialitico in presenza di gravi deficit dell'emostasi e albuminemia basale inferiore a 2-2,5 g/dL; - emorragia intracranica; - ipersensibilità. 	2C
Shock emorragico	Solo in caso di: <ul style="list-style-type: none"> - mancata risposta alle soluzioni di cristalloidi o colloidali; 	1A
Sindrome epato-renale	Associata alla somministrazione di farmaci vasocostrittori	2B
Sindrome nefrosica	Solo nei pazienti con albuminemia < 2 g/dL con ipovolemia e/o edema polmonare	2C
Trapianto d'organo	Nel postoperatorio del trapianto di fegato per il controllo dell'ascite e dell'edema periferico, per rimpiazzare la perdita di liquido ascitico dal catetere di drenaggio, se albuminemia < 2,5 g/dL con Htc > 30%	1C
Ustioni	In caso di ustioni > 30% della superficie corporea, trascorse le prime 24 ore	2C+

DOSAGGIO

La dose necessaria per ottenere un'albuminemia $\geq 2,5$ g/dL viene calcolata applicando la seguente formula:

$$\text{DOSE (g)} = [\text{albuminemia desiderata (2,5 g/dL)} - \text{albuminemia attuale (g/dL)}] \times \text{volume plasmatico (0,8 x kg)}$$


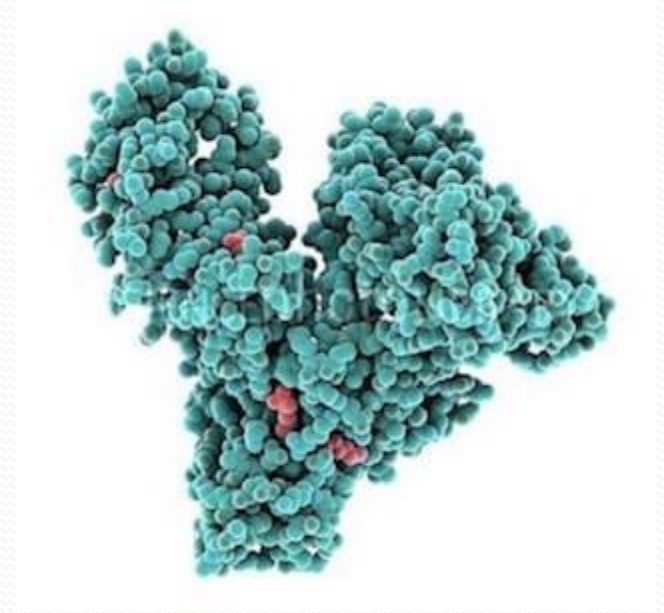
 Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunematologia	Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati Capitolo 4 - Raccomandazioni per l'uso dell'albumina	1ª Edizione
--	--	-------------

Tabella II - Indicazioni inappropriate all'uso di albumina

- 1) Albuminemia > 2,5 g/dL
- 2) Ipoalbuminemia cronica in assenza di edemi e/o ipotensione acuta
- 3) Malnutrizione
- 4) Cicatrizzazione delle ferite
- 5) Shock non emorragico
- 6) Ascite responsiva ai diuretici
- 7) Ustioni nelle prime 24 h
- 8) Enteropatie protido-disperdenti e malassorbimento
- 9) Pancreatiti acute e croniche
- 10) Emodialisi
- 11) Ischemia cerebrale
- 12) Emodiluzione normovolemica acuta in chirurgia
- 13) Sindrome da iperstimolazione ovarica

USO CLINICO DI ALBUMINA UMANA

**L'ALBUMINA UMANA COSTITUISCE IL 50%
DELLE PROTEINE PLASMATICHE IN UN
INDIVIDUO NORMALE ED È RESPONSABILE
DEL 70% DELLA PRESSIONE ONCOTICA
PLASMATICA, DA CUI LA SUA IMPORTANZA
NELLA DISTRIBUZIONE DEI FLUIDI NEI
COMPARTIMENTI INTRA- ED EXTRA-
VASCOLARI.**



ALBUMINA UMANA

- **PRODOTTA DAGLI EPATOCITI IN QUANTITÀ DI 10-15 G/DIE;**
- **IN CONDIZIONI FISIOLOGICHE SOLO IL 30% DEGLI EPATOCITI È IMPEGNATO A SINTETIZZARE ALBUMINA;**
- **IN CONDIZIONI DI AUMENTATO FABBISOGNO LA PRODUZIONE PUÒ AUMENTARE DEL 200-300**
- **È PRESENTE PREVALENTEMENTE NEGLI SPAZI EXTRA-VASCOLARI E LA CONCENTRAZIONE PLASMATICA È DI CIRCA 40 G/L (MASSA TOTALE INTRA-VASCOLARE 120 G);**
- **LA MASSA EXTRA-VASCOLARE È STIMABILE IN CIRCA 160 G TOTALI.**



L'ALBUMINA, GRANDE PROTAGONISTA

- L'ALBUMINA UMANA, È SPESSO OGGETTO DI CONTROVERSIE E FONTE DI DISAGIO PER PAZIENTI, MEDICI, STRUTTURE SANITARIE E AZIENDE PRODUTTRICI.

1

- incertezze ed eccesso di indicazioni

2

- difficoltà di reperimento

3

- carenza piani sangue locali

4

- costi di trattamento, tanto più elevati quanto più i criteri di utilizzo non rispondono alle indicazioni cliniche di utilità del farmaco”.

FISIOLOGIA DELL'ALBUMINA

- Determinante della pressione osmotica del sangue e della regolazione del volume plasmatico e del bilancio tessutale dei fluidi;
- Interviene nel trasporto di sostanze endogene come bilirubina non coniugata e ormoni, o esogene come **alcuni farmaci**;
- Patrimonio corporeo: 4-5 g/kg prevalentemente nello spazio extracell;
- 30/40% sede intravascolare
- Emivita: **3 settimane se endogena, 12-16 ore se emoderivata** e si riduce velocemente in condizioni di elevata permeabilità capillare come lo shock settico.

FISIOLOGIA DELL'ALBUMINA

- L'infusione di albumina umana determina entro pochi minuti il passaggio di fluidi dallo spazio interstiziale al circolo; tuttavia esso non avviene in caso di disidratazione, che va perciò preventivamente corretta.

LIVELLI FISIOLOGICAMENTE ADEGUATI SE $> 2,5$

GR/DL E PROTEINE TOT $> 3,5$ G/DL

Background

Il trattamento con albumina ha indicazioni non frequenti ed è spesso soggetto ad uso incongruo, sia in ospedale sia nella pratica extraospedaliera.

Come documentato dalle evidenze 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.

INDICAZIONI TERRITORIALI ED OSPEDALIERE

Nota 15 AIFA 2007:

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni, in singole somministrazioni o in brevi cicli:

- **Dopo paracentesi evacuativa a largo volume nella cirrosi epatica;**
- **Grave ritenzione idrosalina nella cirrosi ascitica o nella sindrome nefrosica, non responsiva a un trattamento diuretico appropriato, specie se associata ad ipoalbuminemia o a segni clinici di ipovolemia.**
- **Grave ritenzione idrosalina nelle sindromi da malassorbimento in pz con intestino corto post-chirurgico, non responsiva a un trattamento diuretico appropriato, specie se associata ad ipoalbuminemia o a segni clinici di ipovolemia**
- **Grave ritenzione idrosalina nelle sindromi da malassorbimento con proteino-dispersione....**

IMPIEGHI TERAPEUTICI

CONDIZIONI
ACUTE

È necessaria l'espansione di volume ed il mantenimento della portata: shock, ipotensione acuta da perdita di sangue inter emorragie, ustioni, interventi chirurgici "maggiori", traumi. o

CONDIZIONI
CRONICHE

A bassa albuminemia: cirrosi epatica in fase avanzata, sindrome nefrosica, denutrizione

INDICAZIONI

APPROPRIATE

VS

INAPPROPRIATE

USTIONI

CIRROSI EPATICA
AVANZATA

INTERVENTI CHIRURGICI

EMORRAGIE

IPOTENSIONE
ACUTA DA
PERDITA DI
SANGUE

TRAUMISINDROME
NEFROSICA

SHOCK

DENUTRIZIONE



CONDIZIONI ACUTE: IPOVOLEMIA ACUTA DA PERDITA DI SANGUE, PLASMA O LIQUIDI (“CRITICALLY ILL PATIENTS”)

- L’infusione endovenosa di liquidi allo scopo di mantenere o aumentare il volume intravascolare è un trattamento comunemente adottato in pazienti con ipovolemia acuta. Fra i liquidi impiegati è stata confrontata l’efficacia dell’albumina con quella di altri colloidi o di soluzioni di cristalloidi.
- Due recenti meta-analisi pubblicate sul British Medical Journal hanno dimostrato che l’uso dell’albumina si associa ad un più elevato rischio di mortalità.

CONDIZIONI ACUTE:

IPOVOLEMIA ACUTA DA PERDITA DI SANGUE,
PLASMA O LIQUIDI (“CRITICALLY ILL PATIENTS”)

Perdita di Liquidi **SHOCK IPOVOLEMICO**

E' dovuto ad una diminuzione dei volumi di sangue circolante dovuta a:

- Emorragia (Shock Emorragico) } Perdita Sangue
- Ustioni } Perdita Plasma
- Vomito } Perdita Liquidi
- Diarrea profusa }
- Sudorazione }

Shock emorragico

INDICAZIONE OCCASIONALMENTE APPROPRIATA

Sulla base del rapporto costo/efficacia si deve favorire l'impiego di colloidi non proteici rispetto a quello dell'albumina, fatta eccezione per i seguenti casi:

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

Shock non emorragico

- Le soluzioni di cristalloidi devono essere considerate il trattamento di prima scelta;
- l'efficacia delle soluzioni di colloidi nel trattamento della sepsi non è dimostrata da studi clinici;
- tuttavia in presenza di “capillary leak” con edema polmonare e/o periferico, o dopo somministrazione di almeno 2 litri di soluzione di cristalloidi senza comparsa di effetti favorevoli possono essere usati colloidi non proteici;
- **L'ALBUMINA SOLO NEL CASO DI CONTROINDICAZIONI DI QUESTI ULTIMI.**

Interventi di chirurgia maggiore

INDICAZIONE OCCASIONALMENTE APPROPRIATA

- l'uso di albumina può essere indicato nei soggetti con albuminemia inferiore a 2g/dl dopo la normalizzazione della volemia.
- Per qualunque tipo di intervento, l'uso immediato di albumina nel postoperatorio è sempre sconsigliato.



Ustioni

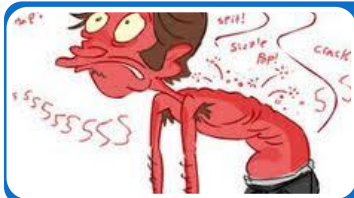
INDICAZIONE OCCASIONALMENTE APPROPRIATA

IL TRATTAMENTO INIZIALE (PRIME 24 ORE) SI DEVE BASARE SULL'IMPIEGO DI SOLUZIONI CRISTALLOIDI

LA SOMMINISTRAZIONE, IN ASSOCIAZIONE AI CRISTALLOIDI, DI COLLOIDI È GIUSTIFICATA SOLO SE COESISTONO LE SEGUENTI CONDIZIONI:



Sono trascorse più di 24 ore dal momento in cui sono avvenute le ustioni



Le ustioni interessano più del 50% della superficie corporea



Il trattamento con cristalloidi non ha corretto l'ipovolemia

Ischemia cerebrale



- Le soluzioni di colloidi non devono essere usate nell'ischemia cerebrale acuta e nell'emorragia subaracnoidea in quanto non esiste dimostrazione della loro utilità;
- possono rappresentare un'eccezione i pazienti che presentano all'ingresso un ematocrito inferiore a 40%

Cardiochirurgia



INDICAZIONE OCCASIONALMENTE APPROPRIATA

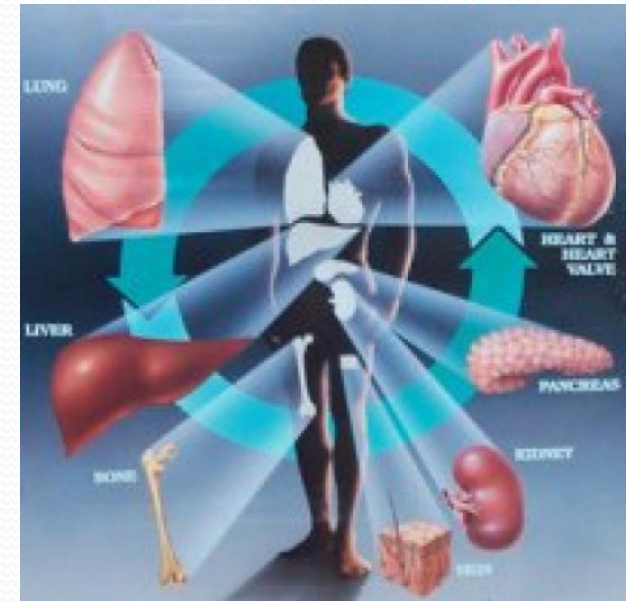
- La somministrazione di soluzione di cristalloidi costituisce il trattamento di prima scelta nel caso di “cardiopulmonary bypass pumps”;
- l’impiego di soluzioni di colloidi in aggiunta a quelle di cristalloidi potrebbe essere preferibile quando sia molto importante evitare l’accumulo di liquido interstiziale nei polmoni.
- Per l’espansione postoperatoria della volemia, i cristalloidi rappresentano il trattamento di prima scelta, i colloidi non proteici quello di seconda scelta e l’albumina la terza scelta.

Trapianto d'organo

INDICAZIONE OCCASIONALMENTE APPROPRIATA

La somministrazione di albumina può essere utile nel periodo postoperatorio di un trapianto di fegato per il controllo dell'ascite e dell'edema periferico solo quando sono presenti tutte le condizioni seguenti:

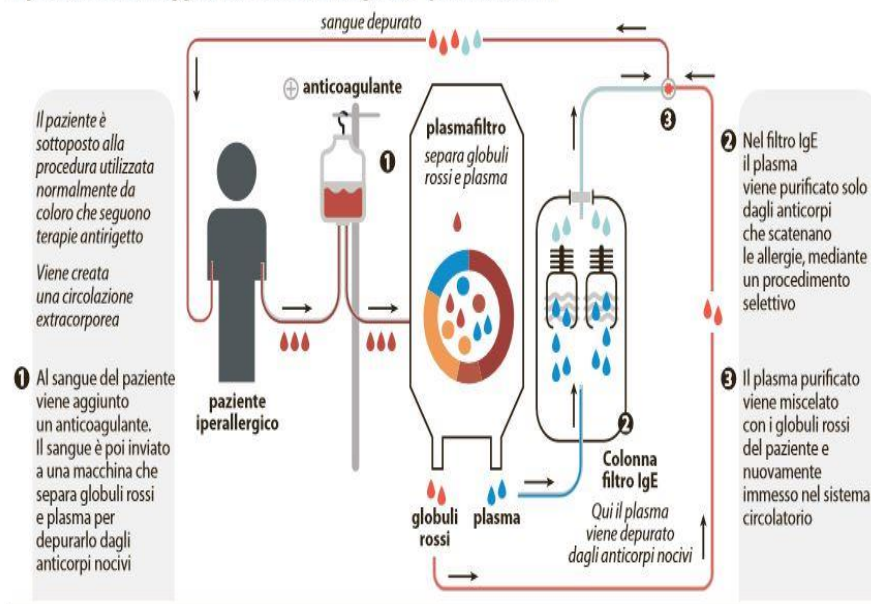
- livelli di albumina serica inferiore a 2,5g/dl;
- pressione nei capillari polmonari inferiore a 12 mm Hg;
- Ht>30%.
- In questi casi, sebbene non ben documentato in letteratura, l'impiego di albumina potrebbe essere utile per rimpiazzare la perdita di liquido ascitico dal catetere di drenaggio.



Plasmaferesi

INDICAZIONE APPROPRIATA

Il processo di lavaggio selettivo del sangue (o "plasmaferesi")



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

Paracentesi

PARACENTESI

La **paracentesi** (raramente denominata **peritoneocentesi**) è una procedura medico-chirurgica di "*minore entità*" che consiste nella perforazione con un ago od un trequarti, di cavità organiche abnormemente ripiene di essudato e trasudato.



Paracentesi

INDICAZIONE APPROPRIATA

- È complessivamente buona l'evidenza di efficacia dell'albumina nei pazienti cirrotici dopo paracentesi di grandi volumi di liquido ascitico (=5l).
- La paracentesi determina una riduzione della volemia efficace con attivazione del sistema renina-angiotensina e del sistema adrenergico;
- Le conseguenze sono l'insufficienza renale funzionale e/o una iponatremia clinicamente significativa ("disfunzione circolatoria post-paracentesi")
- Essa è associata ad elevata mortalità
- Almeno tre studi hanno dimostrato che l'infusione di albumina (8 g/L di liquido estratto) riduce la probabilità e intensità della disfunzione circolatoria post paracentesi ed il rischio delle complicanze ad essa dovute.
- In questo impiego l'albumina si è dimostrata significativamente più efficace di altri plasma-expanders come l'Emagel o il destrano nel ridurre l'incidenza di disfunzione circolatoria post-paracentesi, ma non nel ridurre la mortalità

Peritonite batterica spontanea in cirrosi

INDICAZIONE APPROPRIATA

Peritonite Batterica Spontanea

- Nel 10-30% dei cirrotici con ascite
- PMN nel liquido ascitico : $> 250/\text{mm}^3$ e/o es.colturale positivo

Presentazione clinica

- Ascite tesa
- Dolore addominale
- Febbre
- Ipotensione

Rilevanza clinica

- Mortalità intraospedaliera:
20-40%
- Mortalità 1 anno: 60-70%

Peritonite batterica spontanea in cirrosi

INDICAZIONE APPROPRIATA

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

Sindrome epato-renale

INDICAZIONE OCCASIONALMENTE APPROPRIATA

Sindrome Epatorenale

- Compare in circa il 4% dei pazienti con cirrosi scompensata
- Incidenza è del 7-15% in pz ospedalizzati con ascite

Eventi precipitanti

- Peritonite batterica spontanea (P.B.S.)
- Paracentesi evacuativa massiva senza espansione plasmatica
- Altri eventi (sepsi, abuso alcolico, emorragia, intervento chirurgico)

Sindrome epato-renale

INDICAZIONE OCCASIONALMENTE APPROPRIATA

- Senza terapia adeguata la prognosi è infausta, con aspettativa di vita inferiore al mese.
- La combinazione di farmaci vasocostrittori e albumina (1g/Kg il 1°giorno, poi 20-40 g/die per 5- 15 giorni, fino alla riduzione della creatinina sotto 1,5 mg/dl) si è dimostrata efficace in circa due terzi dei pazienti, elevando così la probabilità di allungare la loro sopravvivenza fino al trapianto di fegato

CONDIZIONI CRONICHE CON BASSA ALBUMINEMIA

- Nella cirrosi epatica ascitica si potrebbe considerare l'opportunità di saggiare se in pazienti con albuminemia inferiore a 20 g/L non responsivi ai diuretici la correzione dell'ipoalbuminemia può ripristinare la risposta diuretica.
- Si deve tuttavia considerare che pazienti in questo stadio di malattia sono fortemente a rischio di emorragia da rotture di varici, che può essere provocata dall'aumento di pressione portale conseguente all'aumento di volemia post-infusione di albumina

SINDROME NEFROSICA

INDICAZIONE OCCASIONALMENTE APPROPRIATA

SINDROME NEFROSICA

Quadro clinico espressione di aumentata permeabilità dei capillari glomerulari alle proteine plasmatiche.

E' caratterizzata da:

- 1) proteinuria > 50 mg/kg/die**
- 2) ipoalbuminemia < 25g/l**
- 3) edemi**
- 4) iperlipidemia.**

Altri reperti frequenti:

- lipiduria,**
- aumento dei fattori della coagulazione,**
- aumentata suscettibilità alle infezioni,**
- tendenza alle trombosi venose,**
- ipertensione arteriosa.**

SINDROME NEFROSICA

INDICAZIONE OCCASIONALMENTE APPROPRIATA

- Nella sindrome nefrosica vi sono dati controversi.
 - Le linee guida sostengono che **l'impiego a breve termine di albumina** in associazione con terapia diuretica è appropriato nei pazienti con sindrome nefrosica che presentano edema polmonare o edema periferico grave ed acuto.
 - Tuttavia l'aumento della proteinuria post-infusione di albumina, ne vanifica in tempi brevi ogni effetto sull'albuminemia e sulla volemia.
- Si suggerisce l'impiego di albumina in pazienti con severa ipoalbuminemia
 - (<20 g/L) che presentino manifestazioni cliniche di grave ipovolemia (shock, insufficienza renale funzionale) o edema polmonare-
 - **Nei pazienti sottoposti a dialisi, l'albumina, secondo il parere della Società di Urologia è controindicata.**

SINDROME DA IPONUTRIZIONE

INDICAZIONE OCCASIONALMENTE APPROPRIATA

- Nelle sindromi da iponutrizione l'albuminemia è un indice dello stato di nutrizione e un importante indicatore prognostico
- Non vi sono basi fisiopatologiche né studi clinici osservazionali che giustifichino questo impiego poiché l'ipoalbuminemia è una conseguenza della malnutrizione e un indice della severità della prognosi; di per sé non determina conseguenze negative.
- **L'ALBUMINA NON È UN BUON NUTRIENTE.**



Per fini nutrizionali, l'albumina deve essere sostituita dalla nutrizione enterale, usando formulazioni basate su peptidi, o dalla nutrizione parenterale totale

SINDROME DA IPONUTRIZIONE

- Tuttavia nei pazienti con diarrea associata ad intolleranza alla nutrizione enterale la somministrazione di albumina può essere utile se coesistono tutte le seguenti condizioni:
- Volume della diarrea maggiore di 2 L/die;
- Albumina serica minore di 20 g/L, prosecuzione della diarrea nonostante la somministrazione di peptidi a catena corta e formulazioni di minerali
- Nessun'altra causa che giustifichi la diarrea.



RIEPILOGO INDICAZIONI INAPPROPRIATE

- **Ipoalbuminemia cronica** in assenza di edemi e/o ipotensione acuta.
- **A scopo nutritivo**; non vi è alcuna giustificazione all'utilizzo di albumina per ristabilire i normali livelli di albuminemia in caso di malnutrizione.
- **Ustioni**: nelle prime 24 ore a causa dell'alterata permeabilità
- **Cicatrizzazione delle ferite**: uso privo di fondamento scientifico
- **Nefrosi cronica**, a causa della rapida escrezione
- **Enteropatie protidodisperdenti e malassorbimento**
- **Pancreatiti acute e croniche**
- **Dialisi**
- **Ischemia cerebrale prima delle 24 h**: le soluzioni di colloidi non devono essere usate nell'emorragia e nell'ischemia cerebrale acuta, poiché non esiste evidenza della loro utilità
- In pazienti con cirrosi e infezioni batteriche diverse dalla PBS

Raccomandazioni SIMTI

CALCOLO DELLA DOSE DI ALBUMINA DA SOMMINISTRARE

Dose (g) = (2,5 g/dL – albuminemia attuale) x (kg x 0,8) (tabella I).

Legenda:

- 2,5 g/dL: valore di albumina desiderato;
- kg: peso corporeo;
- 0,8: coefficiente per il calcolo del volume plasmatico.

INDICI DI MONITORAGGIO PER L'ATTIVAZIONE DELL'AUDIT CLINICO

Effettuazione di terapia con albumina nelle seguenti condizioni:

- albuminemia > 2,5 g/dL;
- malnutrizione;
- shock non emorragico;
- ascite responsiva ai diuretici;
- pancreatiti acute e croniche.

Raccomandazioni SIMTI

EFFETTI COLLATERALI E REAZIONI AVVERSE

L'albumina è di solito ben tollerata. Sono tuttavia possibili reazioni immediate di tipo allergico con febbre, brividi, nausea, vomito, orticaria, ipotensione, aumento della salivazione, effetto sulla respirazione e sulla frequenza cardiaca^{32,33,88}.

In caso di infusione molto rapida (20-50 mL/minuto) si può verificare un rapida caduta della pressione arteriosa e, nei soggetti anziani e in quelli a rischio di insufficienza cardiaca congestizia, è possibile indurre uno scompenso cardiaco congestizio, specie con l'impiego di soluzioni concentrate di albumina.

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

MODULISTICA RICHIESTE


AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE ANTONIO CARDARELLI
via Antonio Cardarelli n°09 – 80131 – Napoli – C.F. 06853240635 tel. 081/7474051-2280
email gaspere.guglielmi@aoaccardarelli.it, PEC.farmacia.aoaccardarelli@pec.it
UOC di FARMACIA Direttore Dott. Gaspare Guglielmi

SCHEDE PRESCRIZIONE ALBUMINA	
La somministrazione di albumina necessita del Consenso Informato ai sensi del DM 01/09/95	
INFORMAZIONI SULLA RICHIESTA	
Data Richiesta: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Richiesta effettuata da: <input type="text"/>
Matr. <input type="text"/>	U.O.S.C. <input type="text"/>
DATI PAZIENTE	
Nome <input type="text"/>	Cognome <input type="text"/>
Età <input type="text"/> N.N. <input type="text"/>	Sesso: <input type="checkbox"/> F - <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Peso Kg <input type="text"/>
CVC <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No; CVP <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No; CV <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No.	
Insufficienza Renale: <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No. Insufficienza Epatica: Assente <input type="checkbox"/> Lieve <input type="checkbox"/> Moderata <input type="checkbox"/> Severa <input type="checkbox"/> Albumina: <input type="text"/> g/dl	
Diagnosi di Ricovero: <input type="text"/>	
INDICAZIONI PREVISTE DALLA NOTA AIFA N. 15 (A CARICO DEL SSN)	
TIPOLOGIA INFEZIONE: Indicazioni AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco)	
<input type="checkbox"/> Sindrome Nefrosica (albumine mia \leq 2g/dl adulti e \leq 2,5 nei bambini). Da utilizzare come seconda scelta solo in caso di resistenza ai diuretici con ipovolemia e/o edema massivo e/o insufficienza renale acuta.	
<input type="checkbox"/> Sindrome protido disperdente enteropatica o da malassorbimento (albuminemia \leq 2g/dl). Da utilizzare come terza scelta solo in pazienti con albumine mia \leq 2g/dl, diarrea da intolleranza alla nutrizione enterale con volume di diarrea superiore a 2lt/die, prosecuzione della diarrea anche con somministrazione di peptidi a catena corta e formulazioni minerali.	
<input type="checkbox"/> Paracentesi evacuativa (albuminemia \leq 2,5g/dl). L'albumina si somministra solo nel caso di volumi di liquido ascitico uguale o superiore a 5lt alla dose di 5g di albumina per litro di liquido ascitico estratto.	
<input type="checkbox"/> Cirrosi ascitica (albuminemia \leq 2g/dl). Da utilizzare come prima scelta, dose 12,5g/die (dose domiciliare 25g a settimana).	
INDICAZIONI PREVISTE DALLA LEGGE 648/96 (A CARICO DEL SSN)	
<input type="checkbox"/> Sindrome epato-renale di tipo I (albumine mia \leq 2g/dl). In associazione con farmaci vasocostrittori – terlipressina	
INDICAZIONI NON PREVISTE DALLA NOTA AIFA N.15	
<input type="checkbox"/> Peritonite batterica spontanea (albumine mia \leq 2,5g/dl). Da utilizzare come prima scelta in associazione a terapia antibiotica, albumina 1,5g/kg peso corporeo entro 6 ore dalla diagnosi e 1g/kg al terzo giorno.	
<input type="checkbox"/> Shock emorragico (albumine mia \leq 2,5g/dl). In caso di inefficacia di cristalloidi e colloidi o di controindicazione ai colloid non proteici, l'albumina è di II scelta.	
<input type="checkbox"/> Chirurgia maggiore (albumine mia \leq 2g/dl). Di seconda scelta, solo se dopo normalizzazione della volemia con cristalloidi e colloid non proteici, con albumine mia \leq 2g/dl.	
<input type="checkbox"/> Trapianto epatico (albumine mia \leq 2,5g/dl). Albumina al 20% solo nel periodo post operatorio (24-48 h).	
<input type="checkbox"/> Interventi di cardiocirurgia (albumine mia \leq 2,5g/dl). In caso di inefficacia di cristalloidi e colloid o di controindicazione ai colloid non proteici, l'albumina è di II scelta, sia nel periodo post operatorio sia per il priming dei circuiti per la circolazione extracorporea.	
<input type="checkbox"/> Plasmaferesi terapeutica . Solo nello scambio di grandi volumi di plasma ($>$ 20ml/kg in unica seduta o $>$ 20ml/kg/settimana in sedute successive).	

Appropriatezza d'uso dell'albumina

CONCLUSIONI

- ✓ IL TRATTAMENTO CON ALBUMINA HA INDICAZIONI NON FREQUENTI ED È SPESSO SOGGETTO AD USO INCONGRUO
- ✓ I NUMEROSI STUDI SULL'ALBUMINA HANNO PORTATO A CONCLUSIONI CONTRADDITTORIE
- ✓ VI SONO INDICAZIONI APPROPRIATE ALL'USO DELL'ALBUMINA UMANA PER LE QUALI ESISTE AMPIO CONSENSO E CONDIVISIONE, INDICAZIONI APPROPRIATE SOLO OCCASIONALMENTE E INDICAZIONI INAPPROPRIATE
- ✓ L'implementazione di LG/raccomandazioni condivise contribuisce al miglioramento dell'appropriatezza d'uso
- ✓ Il costante monitoraggio dell'impiego di albumina è importante per valutare l'adesione alle raccomandazioni

La conduzione di audit clinici da parte dei professionisti contribuisce ad aumentare la consapevolezza.

IMMUNOGLOBULINE

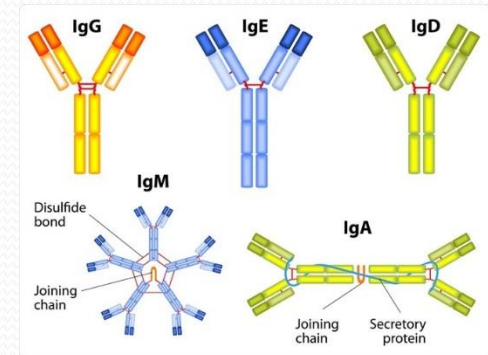
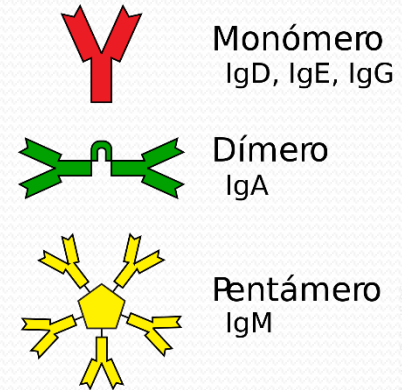
AD USO SOTTOCUTANEO (ATC J06BA01)

AD USO ENDOVENOSO (ATC J06BA02)

- Le IG sono utilizzate nella terapia sostitutiva delle immunodeficienze e nel trattamento di patologie autoimmuni o di processi infiammatori sistemici.
- Tuttavia, nella pratica clinica sono utilizzate in maniera molto più estensiva e non sempre il loro uso appare pienamente giustificato dai dati di letteratura.

IMMUNOGLOBULINE

- Le IG, così come tutti gli altri MPD, sono preparate utilizzando pool di plasma umano;
- Le preparazioni contengono IG strutturalmente e funzionalmente intatte, con normale emivita e proporzione di sottoclassi:
 1. 95% di IGG monomeriche,
 2. piccole quantità di dimeri,
 3. quantità variabili di IGA e di IGM.
 4. Non contengono immunocomplessi ad alto peso molecolare e contaminanti quali peptidi vasomotori ed endotossine.
 5. L'emivita della maggior parte dei preparati di immunoglobuline è di 18-32 giorni, anche se esiste una considerevole variabilità individuale



IMMUNOGLOBULINE IN COMMERCIO

Tabella 7. Prodotti contenenti immunoglobuline ad uso sottocutaneo/intramuscolare attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)

Codice AIC	Denominazione farmaco	g	Ditta produttrice	Classe SSN
Immunoglobulina umana normale ad uso sottocutaneo / intramuscolare				
036800011	SUBCUVIA*IM SC FL5ML 160MG/ML	0,8	BAXTER SpA	H
036800047	SUBCUVIA*IM SC FL10ML 160MG/ML	1,6	BAXTER SpA	H
Immunoglobulina umana normale ad uso sottocutaneo				
040652012	OCTANORM*1FL 10ML 165MG/ML	1,65	OCTAPHARMA ITALY SpA	H
040652024	OCTANORM*10FL 10ML 165MG/ML	16,5	OCTAPHARMA ITALY SpA	H
040652036	OCTANORM*20FL 10ML 165MG/ML	33	OCTAPHARMA ITALY SpA	H
040652048	OCTANORM*1FL 20ML 165MG/ML	3,3	OCTAPHARMA ITALY SpA	H
040652051	OCTANORM*10FL 20ML 165MG/ML	33	OCTAPHARMA ITALY SpA	H
041157013	HIZENTRA*SC 1FL 5ML 200MG/ML	1	CSL BEHRING SpA	H
041157049	HIZENTRA*SC 1FL 10ML 200MG/ML	2	CSL BEHRING SpA	H
041157102	HIZENTRA*SC 1FL 20ML 200MG/ML	4	CSL BEHRING SpA	H
042804029	HYQVIA*SC 1FL 50ML+1FL 2,5ML	5	BAXTER SpA	C(nn)
042804031	HYQVIA*SC 1FL 100ML+1FL 5ML	10	BAXTER SpA	C(nn)
042804043	HYQVIA*SC 1FL 200ML+1FL 10ML	20	BAXTER SpA	C(nn)

Tabella 8. Prodotti contenenti immunoglobuline ad uso endovenoso attualmente in commercio (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)

Codice AIC	Denominazione farmaco	g	Ditta produttrice	Classe SSN
025266141	IGVENA*EV 1FL 20ML 50G/L	1	KEDRION SpA	H
025266154	IGVENA*EV 1FL 50ML 50G/L+SET	2,5	KEDRION SpA	H
025266166	IGVENA*EV 1FL 100ML 50G/L+SET	5	KEDRION SpA	H
025266178	IGVENA*EV 1FL 200ML 50G/L+SET	10	KEDRION SpA	H
029021019*	PENTAGLOBIN*EV FL 50MG/ML 10ML	0,5	BIOTEST ITALIA Srl	C
029021033*	PENTAGLOBIN*EV 1FL 50MG/ML50ML	2,5	BIOTEST ITALIA Srl	C
029021045*	PENTAGLOBIN*EV 1FL 50MG/ML100M	5	BIOTEST ITALIA Srl	C

segue

Rapporti ISTISAN 17/20

<i>continua</i>				
Codice AIC	Denominazione farmaco	g	Ditta produttrice	Classe SSN
033240033	GAMMAGARD*EV 1FL 50MG/ML 96ML	4,8	BAXTER SpA	H
033240045	GAMMAGARD*EV 1FL 50MG/ML 192ML	9,6	BAXTER SpA	H
035143015	OCTAGAM*IV FL 50ML 5%	2,5	OCTAPHARMA ITALY SpA	H
035143027	OCTAGAM*IV FL 100ML 5%	5	OCTAPHARMA ITALY SpA	H
035143039	OCTAGAM*IV FL 200ML 5%	10	OCTAPHARMA ITALY SpA	H
037107012	KIOVIG*EV FL 10ML 100MG/ML	1	BAXTER SpA	H
037107024	KIOVIG*EV FL 25ML 100MG/ML	2,5	BAXTER SpA	H
037107036	KIOVIG*EV FL 50ML 100MG/ML	5	BAXTER SpA	H
037107048	KIOVIG*EV FL 100ML 100MG/ML	10	BAXTER SpA	H
037107051	KIOVIG*EV FL 200ML 100MG/ML	20	BAXTER SpA	H
037107063	KIOVIG*EV FL 300ML 100MG/ML	30	BAXTER SpA	H
037240064	INTRATECT*INFUS FL 50G/L 50ML	2,5	BIOTEST ITALIA Srl	H
037240076	INTRATECT*INFUS FL 50G/L 100ML	5	BIOTEST ITALIA Srl	H
037240088	INTRATECT*INFUS FL 50G/L 200ML	10	BIOTEST ITALIA Srl	H
037240090	INTRATECT*INFUS FL 100G/L 10ML	1	BIOTEST ITALIA Srl	H
037240102	INTRATECT*INFUS FL 100G/L 50ML	5	BIOTEST ITALIA Srl	H
037240114	INTRATECT*INFUS FL100G/L 100ML	10	BIOTEST ITALIA Srl	H
037240126	INTRATECT*INFUS FL100G/L 200ML	2	BIOTEST ITALIA Srl	H
037254012	VENITAL*EV FL 20ML 50G/L	1	KEDRION SpA	H
037254024	VENITAL*EV FL 50ML 50G/L+SET	2,5	KEDRION SpA	H
037254036	VENITAL*EV FL 100ML 50G/L+SET	5	KEDRION SpA	H
037254048	VENITAL*EV FL 200ML 50G/L+SET	10	KEDRION SpA	H
039712017	PRIVIGEN*EV 1FL 50ML 100MG/ML	5	CSL BEHRING SpA	H
039712029	PRIVIGEN*EV 1FL 100ML 100MG/ML	10	CSL BEHRING SpA	H
039712031	PRIVIGEN*EV 1FL 200ML 100MG/ML	20	CSL BEHRING SpA	H
039712043	PRIVIGEN*EV 1FL 25ML 100MG/ML	2,5	CSL BEHRING SpA	H
040267027	FLEBOGAMMA DIF*FL 50ML 50MG/ML	2,5	GRIFOLS ITALIA SpA	H
040267039	FLEBOGAMMA DIF*FL 100ML 5G	5	GRIFOLS ITALIA SpA	H
040267041	FLEBOGAMMA DIF*FL 200ML 10G	10	GRIFOLS ITALIA SpA	H
029249048	FLEBOGAMMA*50ML(2,5G)5%+SET	2,5	GRIFOLS ITALIA SpA	H
029249051	FLEBOGAMMA*100ML(5G)5%+SET	5	GRIFOLS ITALIA SpA	H
040267054	FLEBOGAMMA DIF*FL 400ML 20G	20	GRIFOLS ITALIA SpA	H
029249063	FLEBOGAMMA*200ML(10G)5%+SET	10	GRIFOLS ITALIA SpA	H
040267066	FLEBOGAMMA DIF*EV 50ML 5G	5	GRIFOLS ITALIA SpA	H
040267078	FLEBOGAMMA DIF*EV 100ML 10G	10	GRIFOLS ITALIA SpA	H
040267080	FLEBOGAMMA DIF*EV 200ML 20G	20	GRIFOLS ITALIA SpA	H

* Immunoglobuline umane normali per uso endovenoso, ad alto titolo di IgM, indicate nella terapia di supporto di gravi infezioni batteriche in aggiunta alla terapia antibiotica nonché nella terapia sostitutiva in pazienti immunocompromessi.

Domanda immunoglobuline

Tabella 9. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di immunoglobuline, espresse in grammi e in grammi per mille residenti, e relative variazioni % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014	2015	2014	2015	Var %
Abruzzo	98.893	99.451	74,1	74,7	0,7
Basilicata	28.713	31.692	49,6	55,0	10,7
Calabria	86.393	108.584	43,6	54,9	25,9
Campania	265.296	308.637	45,2	52,7	16,5
Emilia-Romagna	320.678	347.267	72,1	78,0	8,2
Friuli-Venezia Giulia	83.953	99.118	68,3	80,8	18,3
Lazio	354.110	423.073	60,3	71,8	19,0
Liguria	154.243	137.011	96,9	86,5	-10,7
Lombardia	733.652	697.857	73,6	69,8	-5,2
Marche	155.466	153.831	100,1	99,2	-0,9
Molise	19.127	22.526	60,8	71,9	18,3
Piemonte	386.015	401.056	87,0	90,6	4,2
PA Bolzano	44.448	43.133	86,2	83,2	-3,5
PA Trento	27.255	28.341	50,8	52,7	3,8
Puglia	328.936	345.853	80,4	84,6	5,1
Sardegna	79.332	92.849	47,7	55,8	17,1
Sicilia	258.490	292.219	50,7	57,4	13,1
Toscana	555.063	508.813	148,0	135,6	-8,4
Umbria	59.245	60.024	66,1	67,1	1,5
Valle d'Aosta	7.114	11.425	55,3	89,1	61,0
Veneto	394.698	421.548	80,1	85,5	6,8
Italia	4.441.119	4.634.308	73,1	76,2	4,3

Tabella 11. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata di immunoglobuline per via di somministrazione endovenosa, espresse in grammi e in grammi per mille residenti, e relative variazioni % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	g	g per 1.000 pop	g	g per 1.000 pop	
Abruzzo	82.147	61,6	74.502	56,0	-9,1
Basilicata	23.257	40,2	26.502	46,0	14,3
Calabria	71.604	36,2	92.884	47,0	30,0
Campania	241.571	41,2	259.204	44,2	7,5
Emilia-Romagna	284.757	64,0	303.706	68,2	6,6
Friuli-Venezia Giulia	81.715	66,5	96.098	78,3	17,8
Lazio	318.989	54,3	368.458	62,5	15,1
Liguria	149.611	94,0	127.858	80,8	-14,1
Lombardia	677.468	67,9	635.021	63,5	-6,5
Marche	138.940	89,5	137.623	88,7	-0,8
Molise	17.765	56,4	20.030	63,9	13,2
Piemonte	343.481	77,4	351.964	79,5	2,8
PA Bolzano	42.768	82,9	41.722	80,5	-3,0
PA Trento	26.450	49,3	27.123	50,5	2,3
Puglia	255.199	62,4	269.576	65,9	5,6
Sardegna	73.783	44,3	83.520	50,2	13,2
Sicilia	225.295	44,2	251.124	49,3	11,5
Toscana	497.281	132,6	448.828	119,6	-9,8
Umbria	51.765	57,7	50.685	56,6	-1,9
Valle d'Aosta	5.513	42,9	9.222	71,9	67,7
Veneto	344.294	69,9	356.821	72,4	3,6
Italia	3.953.650	65,0	4.032.469	66,3	2,0

INDICAZIONI USO IMMUNOGLOBULINE

Deficienze primitive di immunoglobuline (agammaglobulinemia e ipogammaglobulinemia) congenita dove le immunoglobuline somministrate per via endovenosa rimpiazzano le immunoglobuline mancanti a causa del difetto di produzione;

Deficienze secondarie di immunoglobuline, ove le IVIG vengono impiegate con funzione di profilassi antibatterica ed antivirale in malattie nelle quali possano verificarsi complicanze infettive;

- neoplasie con deficit anticorpale
- mieloma multiplo
- leucemia linfatica cronica
- sindrome da immunodeficienza acquisita dell'infanzia

Patologie dipendenti da meccanismi immunitari o autoimmunitari:

- nei disordini disregolativi del sistema immunitario
- malattie autoimmuni sistemiche
- porpora trombocitopenica idiopatica
- anemia emolitica autoimmune

MECCANISMI DI AZIONE IMMUNOMODULATORIA

1. Generico blocco del sistema reticolo-endoteliale
2. Aumento dei T linfociti suppressor
3. Aumento delle cellule NK
4. Decremento della sintesi anticorpale
5. Presenza di anticorpi anti idiotipo
6. Azione anti-infiammatoria.
7. Presenza di anticorpi anticitochine, regolatori della risposta immune

Ad alte dosi le IVIG hanno azione immunosoppressiva ed antiflogistica, così da trovare applicazione nella terapia immunomodulante di patologie autoimmuni e/o infiammatorie

INDICAZIONI CLINICHE

Esiste, inoltre, un'ampia gamma di condizioni cliniche per le quali le IVIG sono state impiegate, ma per le quali non esiste una documentazione scientificamente provata di efficacia.

Per tali condizioni l'uso delle IVIG può essere raccomandato dalle linee guida, ma è considerato off-label

DOSAGGIO CONSIGLIATO

400-600 mg/kg ogni 28 giorni circa, tenendo presente la possibilità di personalizzare la dose;

È possibile aumentare il dosaggio fino a 800 mg/kg o ridurre l'intervallo di somministrazione in caso di necessità, per esempio in corso di infezioni o di stress chirurgici.

PATOLOGIE DIPENDENTI DA MECCANISMI IMMUNITARI O AUTOIMMUNITARI

- **SINDROME DI GUILLAIN-BARRÉ** come alternativa equivalente alla plasmaferesi.
Posologia: 400 mg/Kg per 5 giorni oppure 2 g/Kg in 2 giorni.
- **POLIRADICOLONEVRITE DEMIELINIZZANTE INFIAMMATORIA CRONICA**
Posologia: 400 mg/Kg per 5 giorni oppure 2 g/Kg in 2 giorni.
- **MALATTIA DI KAWASAKI** dosaggio è di 2g/Kg in 8-12 ore in singola infusione, in associazione ad alte dosi di ASA.
- **PORPORA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA (PTI)**

La raccomandazione si riferisce alle seguenti situazioni:

1. Sanguinamenti importanti in atto
2. Fattori di rischio aumentati per sanguinamento (ad esempio comorbidità per ulcera peptica, coagulopatie)
3. Preparazione alla splenectomia se le piastrine sono < a 20.000/ml
4. Preparazione ad interventi chirurgici o invasivi con piastrine < a 20.000/ml, in urgenza o in pazienti refrattari allo steroide.
5. Posologia: 400 mg/kg per 5 giorni o 1 g/kg per 2 giorni.
6. Porpora post-trasfusionale le IVIG possono essere considerate la terapia di prima linea in pazienti severamente affetti.

PATOLOGIE NELLE QUALI L'USO ROUTINARIO NON E' RACCOMANDATO

- Malattia emolitica neonatale
- Anemia emolitica autoimmune
- Neutropenia immunomediata
- Aplasia pura della serie rossa
- Refrattarietà alla trasfusione piastrinica
- Trombocitopenia neonatale alloimmune
- Crisi miastenica
- Sindrome di Lambert-Eaton
- Neuropatia Motoria Multifocale
- Sclerosi Multipla
- Epilessia intrattabile dell'infanzia
- Dermatomiosite
- Polimiosite
- L.E.S. refrattario
- Sindrome da anticorpi anti-Cardiolipina
- Artrite cronica giovanile
- Miosite da corpi inclusi
- Vasculiti sistemiche
- Prevenzione della sepsi in neonati pretermine o con basso peso alla nascita

APPROPRIATEZZA CLINICA E PRESCRITTIVA

 Società Italiana di Medicina Trasmfusionale e Immunohaematologia	Linee guida SIMIT sul servizio clinico degli emocomponenti e del plasma derivati Capitolo 5 - Raccomandazioni per l'uso delle immunoglobuline	3- Edizione
--	--	-------------

In tutti i pazienti si richiede adeguata idratazione prima dell'infusione, monitoraggio della produzione di urina e dei livelli di creatinina sierica; è inoltre necessaria anamnesi accurata per diabete o preesistente insufficienza renale, assunzione concomitante di diuretici dell'ansa o farmaci nefrotossici; in pazienti a rischio sono da evitare le specialità contenenti saccarosio come stabilizzante.

Tabella I - Indicazioni riconosciute delle IVIG (G.U. del 06/11/2002, N. 260)¹

Indicazione	Dose	Frequenza di somministrazione
IMMUNODEFICIENZE		
Immunodeficienza primaria ^{1,18,20,26,48,47}	dose iniziale: 0,4-0,8 g/kg mantenimento: 0,2-0,8 g/kg	ogni 2-4 settimane per ottenere un livello di IgG di almeno 4-6 g/L
Immunodeficienza secondaria ^{7,18,26,29,32-40}	0,2-0,4 g/kg	ogni 3-4 settimane per ottenere un livello di IgG di almeno 4-6 g/L
Bambini con AIDS ^{7,18,20,26,29}	0,2-0,4 g/kg	ogni 3-4 settimane
IMMUNOMODULAZIONE		
PTI o sindrome di Werlhof ^{7,18,20,26,48,49,50}	0,8-1,0 g/kg oppure 0,4 g/kg/die	al giorno 1, possibilmente ripetuto una sola volta entro 3 giorni per 2-5 giorni
Sindrome di Guillain-Barré ^{10,17,18,20,21,30,42-45,50,57,51-54}	0,4 g/kg/die	per 3-7 giorni
Malattia di Kawasaki ^{7,18,20,26,31,36,49-50}	1,6-2 g/kg oppure 2 g/kg	in più dosi per 2-5 giorni in associazione con ASA in un'unica dose in associazione con ASA
TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO ALLOGENICO		
Trattamento delle infezioni e profilassi della GvHD ^{7,18,20,31,36,44,45}	0,5 g/kg	ogni settimana dal giorno 7 fino a 3 mesi dopo il trapianto
Persistente deficit di sintesi di anticorpi ^{7,18,20,44,45}	0,5 g/kg	ogni mese fino a normalizzazione del livello degli anticorpi

 Società Italiana di Medicina Trasmfusionale e Immunohaematologia	Linee guida SIMIT sul servizio clinico degli emocomponenti e del plasma derivati Capitolo 5 - Raccomandazioni per l'uso delle immunoglobuline	3- Edizione
--	--	-------------

Tabella II - Condizioni cliniche nelle quali l'uso routinario delle IVIG non è raccomandato, pur essendo riportato

Condizioni cliniche	Indicazioni e dosaggi	GDR
EMATOLOGIA		
Anemia emolitica autoimmune (AEA) ^{7,20,31,36,44,45,50}	Le IVIG possono avere un ruolo in pazienti con AEA da anticorpi (Ab) caldi non responsive a corticosteroidi o a splenectomia, o nei quali i suddetti trattamenti sono controindicati. 0,4 g/kg/die per 5 gg.	2C
Aplasia pura della serie rossa ^{64,67,68}	Le IVIG possono essere usate in pazienti con documentata infezione da Parvovirus B19 e anemia grave. 0,4 g/kg ogni 28 gg.	2C
Malattia emolitica neonatale (MEN) ^{7,20,44,45,71,72}	Le IVIG sono raccomandate in neonati con grave MEN (0,5-1g/kg/die per tre dosi), se non sono attuabili altri provvedimenti terapeutici. Le IVIG somministrate alla madre prima del parto possono essere prese in considerazione, se altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati.	2C
Neutropenia immunomediata ^{7,46,47}	Le IVIG possono avere un ruolo in pazienti nei quali altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati.	2C
Porpora post-infusionale ^{1,36,44,45,51}	Le IVIG possono essere considerate in pazienti severamente affetti.	2C
Refrattarietà alla trasfusione plasmatica ^{1,70}	Le IVIG possono avere un ruolo in pazienti nei quali altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati.	2C
Trombocitopenia neonatale alloimmune ^{7,18,20,44,45,51,52,53}	Le IVIG sono raccomandate in neonati sintomatici, ad alto rischio di emorragia intracranica, se altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati. Le IVIG prima del parto possono essere usate in madri ad alto rischio, con storia di trombocitopenia neonatale alloimmune e trombocitopenia fetale o neonatale. 1g/kg per settimana (alla madre).	2C
MALATTIE INFETTIVE		
Profilassi per il CMV nel trapianto di organi solidi ^{7,48}	Le IVIG possono essere usate in riceventi CMV-negativi di organi CMV-positivi. 0,4 g/kg ogni 28 gg.	2C+

(segue)

MODULISTICA RICHIESTE



AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE ANTONIO CARDARELLI
via Antonio Cardarelli n°09 – 80131 – Napoli – C.F. 06853240635 tel. 081/7474051-2280
email gasparguaglielemi@acocardarelli.it, PEC farmacia.aocardarelli@pec.it
UOC di FARMACIA Direttore Dott. Gaspare Guglielmi



SCHEDA PRESCRIZIONE	
Immunoglobulina Umana IgG ev	
INFORMAZIONI SULLA RICHIESTA	
Data Richiesta: []/[]/[]	Richiesta effettuata da: []
Matr. []	U.O.S.C. []
DATI PAZIENTE	
Nome []	Cognome []
Età [] N.N. []	Sesso: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> Peso Kg [] CVC <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No; CVP <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No; CV <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No.
Insufficienza Renale: <input type="checkbox"/> Si; <input type="checkbox"/> No. Insufficienza Epatica: Assente <input type="checkbox"/> Lieve <input type="checkbox"/> Moderata <input type="checkbox"/> Severa <input type="checkbox"/> Albumina: [] g/dl	
Diagnosi di Ricovero: []	
TERAPIA	
TIPOLOGIA INFEZIONE: Indicazioni AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco)	
<input type="checkbox"/> PID sindrome da immunodeficienza primaria con alterata produzione di anticorpi (neonati, bambini, adulti)	
<input type="checkbox"/> Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con leucemia linfocitica cronica che non hanno risposto alla profilassi antibiotica	
<input type="checkbox"/> Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo in fase di plateau che non hanno risposto all'immunizzazione pneumococcica.	
<input type="checkbox"/> Ipogammaglobulinemia in pazienti che sono stati sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT).	
<input type="checkbox"/> AIDS congenito con infezioni batteriche ricorrenti.	
<input type="checkbox"/> Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) per: Trombocitopenia immune primaria (ITP) in pazienti Ad alto rischio di emorragia o prima di interventi Chirurgici ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica.	
<input type="checkbox"/> Morbo di Kawasaki.	
<input type="checkbox"/> Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP). <input type="checkbox"/> Sindrome di Guillain-Barrè	
<i>Esistono solo esperienze limitate sull'uso delle immunoglobuline endovenose nei bambini con CIDP.</i>	
Data inizio Terapia: []/[]/[]	Durata prevista terapia (giorni tot): []
PRECEDENTI FALLIMENTI TERAPEUTICI CON (indicare antibiotici e/o immunoglobuline aspecifiche): []	
POSOLOGIA	
Dose di Carico: []	Dose/die: [] Intervallo h: []
Via/Modalità somministrazione: <input type="checkbox"/> EV; <input type="checkbox"/> Infusione; <input type="checkbox"/> Infusione Continua.	

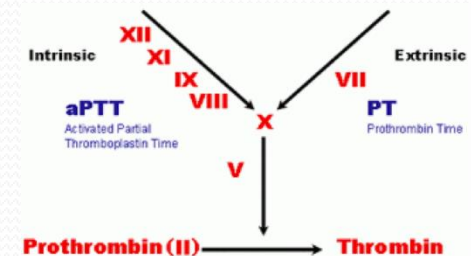
I CONCENTRATI DI COMPLESSO PROTROMBINICO

I concentrati di complesso protrombinico (CCP) contengono

- fattore II (FII)
- fattore IX (FIX)
- fattore X (FX), ad azione procoagulante,
- proteina C (inibitori naturali e fisiologici della coagulazione)
- la proteina S
- tracce di antitrombina, eparina e vitronectina.

ATTIVATI

NON ATTIVATI



I CCP, così come tutti gli altri plasmaderivati, sono preparati utilizzando pool di plasma umano, proveniente da non meno di 1.000 donatori diversi.

Indicazioni complesso protrombinico

- Nei deficit congeniti dei singoli fattori per la profilassi o il trattamento dell'emorragia, in assenza dei concentrati specifici
- Nei deficit acquisiti dei singoli fattori in presenza di emorragia.
- E' il farmaco di prima scelta nella correzione di un eccesso di anticoagulazione da dicumarolici o per interrompere una terapia anticoagulante orale in situazioni di emergenza, in associazione con l'infusione di Vitamina K.
- Deficit di fattore II e X (in presenza di emorragia o trauma maggiore o come profilassi per manovre invasive-chirurgia), **ma NON nel** deficit del fattore IX dove esiste un concentrato specifico (il complesso protrombinico ATTIVATO è indicato nei pazienti con deficit congenito o acquisito del fattore VIII e inibitore).

Indicazioni complesso protrombinico

Il CCP a 4 fattori (Confidex) contiene, oltre a quelli presenti nel CCP a 3 fattori, il fattore VII (FVII).

La Regione Emilia Romagna ha prodotto una raccomandazione nella quale si esprime parere favorevole all'inserimento del CCP a 4 fattori per pazienti che, nel rispetto delle indicazioni terapeutiche registrate, sviluppano emorragia grave o che presentano necessità di intervento chirurgico in emergenza/urgenza nei quali l'INR risulta ≥ 4 e in quelle condizioni di emergenza in cui non è giustificata l'attesa per determinare INR.



ANTITROMBINA (ATC B01AB02)

L'AT è una glicoproteina a sintesi epatica presente nel plasma ad una concentrazione di circa 150 µg/mL .

L'AT è una glicoproteina a sintesi epatica presente nel plasma ad una concentrazione di circa 150 µg/mL

È un inibitore delle proteasi, appartenente alla famiglia delle serpine o inibitori delle serin-proteasi.

ha una particolare affinità per la trombina ed è detta anche "cofattore" dell'eparina

Si tratta del più potente inibitore naturale della coagulazione, che gioca un ruolo fondamentale nell'equilibrio della bilancia emostatica.

Inibisce l'azione di tutti i fattori nella coagulazione attivati, eccetto il V e l'VIII;

Antitrombina

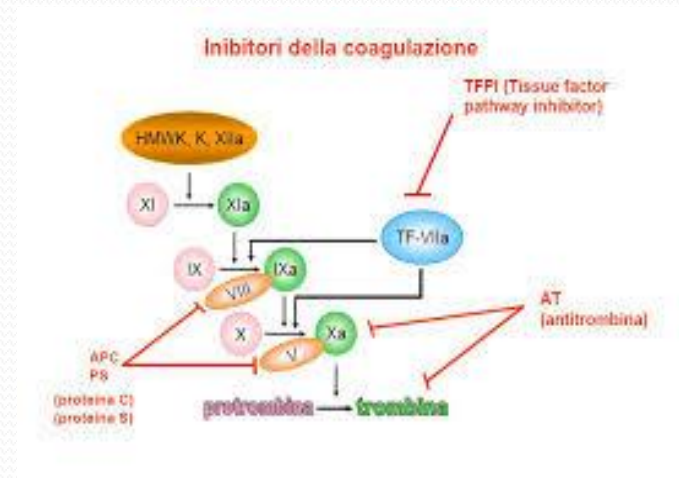
Possiede inoltre proprietà anti-infiammatorie e anti-aggreganti mediate dalla liberazione di prostacicline da parte delle cellule endoteliali.

Tabella 12. Prodotti contenenti antitrombina attualmente in commercio
(Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
025766027	KYBERNIN P*IV FL 1000UI+F 20ML	1000	CSL BEHRING SpA	H
025766039	KYBERNIN P*IV FL 500UI+10ML+SE	500	CSL BEHRING SpA	H
027113012	ANTITROMBINA III IMMUNO*FL10ML	500	BAXALTA ITALY Srl	H
027113024	ANTITROMBINA III IMMUNO*FL20ML	1000	BAXALTA ITALY Srl	H
029378015	AT III KED.*500UI+FL 10ML+SET	500	KEDRION SpA	H
029378027	AT III KED.*1000UI+FL 20ML+SET	1000	KEDRION SpA	H
029378039	AT III KED.*2000UI+FL 20ML+SET	2000	KEDRION SpA	H
031118019	ATENATIV*IV FL 500UI+FL 10ML	500	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
031118021	ATENATIV*IV FL 1000UI+FL 20ML	1000	OCTAPHARMA ITALY SPA	H
034330035	ANBINEX*FL 500UI+SIR 10ML+SET	500	GRIFOLS ITALIA SpA	H
034330047	ANBINEX*FL 1000UI+SIR 20ML+SET	1000	GRIFOLS ITALIA SpA	H
041800018	ATKED*FL 500UI+FL 20ML+SET	500	KEDRION SpA	H
041800020	ATKED*FL 1000UI+FL 20ML+SET	1000	KEDRION SpA	H
041800032	ATKED*FL 2000UI+FL 20ML+SET	2000	KEDRION SpA	H

Antitrombina: INDICAZIONI

- Pazienti con deficit congenito di antitrombina
- Profilassi della trombosi venosa profonda e del tromboembolismo in situazioni cliniche a rischio (specialmente durante interventi chirurgici o durante il periodo post-parto), in associazione ad eparina se indicato;
- Prevenzione della progressione della trombosi venosa profonda e del tromboembolismo in associazione con eparina come indicato.
- Deficit acquisito di antitrombina.



Antitrombina

Tabella 13. Domanda totale (a carico SSN e privata) e domanda totale standardizzata, espresse in Unità Internazionali e in Unità Internazionali *pro capite*, di antitrombina e relative variazioni % 2014-2015 (Elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco)

Regione	2014		2015		Var % 2014-2015
	UI	UI <i>pro capite</i>	UI	UI <i>pro capite</i>	
Abruzzo	2.219.000	1,7	2.025.000	1,5	-8,6
Basilicata	1.870.000	3,2	1.880.000	3,3	0,8
Calabria	7.399.000	3,7	7.279.500	3,7	-1,4
Campania	23.132.000	3,9	18.742.500	3,2	-18,9
E.-Romagna	2.102.000	0,5	2.244.500	0,5	6,7
Friuli-V. Giulia	1.494.000	1,2	2.255.000	1,8	51,2
Lazio	19.106.000	3,3	19.504.500	3,3	1,7
Liguria	2.694.000	1,7	2.971.000	1,9	10,9
Lombardia	9.876.000	1,0	12.135.000	1,2	22,5
Marche	2.583.000	1,7	2.551.500	1,6	-1,1
Molise	936.500	3,0	926.500	3,0	-0,6
Piemonte	8.643.000	1,9	6.736.500	1,5	-21,8
PA Bolzano	288.000	0,6	192.000	0,4	-33,7
PA Trento	176.000	0,3	208.000	0,4	17,9
Puglia	7.797.500	1,9	8.585.500	2,1	10,1
Sardegna	3.891.500	2,3	3.571.000	2,1	-8,2
Sicilia	15.608.500	3,1	17.650.500	3,5	13,1
Toscana	8.389.000	2,2	7.726.500	2,1	-7,9
Umbria	596.000	0,7	722.000	0,8	21,4
Valle d'Aosta	214.000	1,7	148.000	1,2	-30,7
Veneto	5.317.000	1,1	4.833.000	1,0	-9,1
Italia	124.332.000	2,0	122.888.000	2,0	-1,2

Fattori di coagulazione

FATTORE VIII DI COAGULAZIONE (ATC B02BD02)

**FATTORE VIII DI COAGULAZIONE E FATTORE DI VONWILLEBRAND
IN ASSOCIAZIONE (ATC B02BD06)**

FATTORE DI VON WILLEBRAND (B02BD10)

FATTORE VIII RICOMBINANTE (ATC B02BD02)

Fattori di coagulazione

Il FVIII di coagulazione è utilizzato nella terapia sostitutiva dell'emofilia A, una malattia rara, emorragica ereditaria, a trasmissione recessiva legata al sesso, causata da un deficit del FVIII.

In base al livello di attività del FVIII circolante, si distinguono forme di emofilia A:

Gravi (FVIII < 1%),

Moderate (tra 1 e 5%)

Lievi (fra 30-40%)

Fattori di coagulazione

Il FIX di coagulazione è utilizzato nella terapia sostitutiva dell'emofilia B, detta anche malattia di Christmas, una malattia rara, emorragica ereditaria, a trasmissione recessiva legata al sesso, con prevalenza stimata pari a 2-3/100.000 soggetti maschi e causata da un deficit del FIX.

- In base al livello di attività del fattore circolante, si distinguono forme di emofilia B
- gravi (FIX < 1%)
- moderatamente gravi (tra 1 e 5%)
- lievi (> 5%)

Tabelle. Prodotti contenenti fattore IX plasmatico attualmente in commercio

Tabella 14. Prodotti contenenti fattore VIII plasmatico attualmente in commercio per il trattamento dell'emofilia A (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
Fattore VIII di coagulazione del sangue umano da frazionamento del plasma				
038541013	HAEMOCTIN*FL 250UI+FL 5ML+SIR	250	BIOTEST PHARMA GMBH	A
038541025	HAEMOCTIN*FL 500UI+FL 10ML+SIR	500	BIOTEST PHARMA GMBH	A
038541037	HAEMOCTIN*FL 1000UI+FL 10ML+SI	1000	BIOTEST PHARMA GMBH	A
Fattore VIII di coagulazione del sangue umano liofilizzato				
023564216	EMOCLOT*FL 500UI+FL 10ML+SET	500	KEDRION SpA	A
023564228	EMOCLOT*FL 1000UI+FL 10ML+SET	1000	KEDRION SpA	A
033657038	BERIATE*F 1000UI+SOLV+S	1000	CSL BEHRING GmbH	A
041649029	KLOTT*FL 1000UI+FL 10ML+SET	1000	KEDRION SpA	A

continua

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
034956045	HELIXATE NEXGEN*2000UI+1FL+KIT	2000	CSL BEHRING SpA	A
036160051	ADVATE*FL 2000UI+FL SOLV 5ML	2000	BAXTER SpA	A
036160152	ADVATE*FL 2000UI+FL SOLV 5ML	2000	BAXALTA ITALY Srl	A
043534041	NUWIQ*EV FL 2000UI+SIR 2,5ML	2000	OCTAPHARMA AB	A
034421053	REFACTO AF*IV 1SIR PRER 3000UI	3000	PFIZER ITALIA Srl	A
034955120	KOGENATE BAYER*EV3000UI+SIR+DI	3000	BAYER SpA	A
034956058	HELIXATE NEXGEN*3000UI+1FL+KIT	3000	CSL BEHRING SpA	A
036160063	ADVATE*FL 3000UI+FL SOLV 5ML	3000	BAXTER SpA	A
036160164	ADVATE*FL 3000UI+FL SOLV 5ML	3000	BAXALTA ITALY Srl	A
036160164	ADVATE*FL 3000UI+FL SOLV 5ML	3000	BAXALTA ITALY Srl	A

Rapporti ISTISAN 17/20

Tabella 15. Prodotti contenenti fattore VIII e fattore di von Willebrand attualmente in commercio per il trattamento dell'emofilia A e della malattia di von Willebrand (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
033077088	ALPHANATE*INF 1F 250UI+SIR+AD	250	GRIFOLS ITALIA SpA	A
023308152	EMOWIL*1F 500UI+F 10ML	500	KEDRION SpA	A
026600080	HAEMATE P*FL 500UI+FL 10ML+SET	500	CSL BEHRING SpA	A
033077090	ALPHANATE*INF 1F 500UI+SIR+AD	500	GRIFOLS ITALIA SpA	A
033866056	FANHDI*INF FL 500UI+SIR SOLV+S	500	GRIFOLS ITALIA SpA	A
039385036	WILATE*FL 500+500UI+FL 5ML+SIR	500	OCTAPHARMA ITALY SPA	A
023308188	EMOWIL*1F 1000UI+F 10ML	1000	KEDRION SpA	A
026600078	HAEMATE P*FL 1000UI+FL 15ML+SET	1000	CSL BEHRING SpA	A
033077102	ALPHANATE*INF 1F 1000UI+SIR+AD	1000	GRIFOLS ITALIA SpA	A
033866068	FANHDI*INF FL 1000UI+SIR SOLV+S	1000	GRIFOLS ITALIA SpA	A
037148032	TALATE*1000UI/750UI+FL 10ML+SIR	1000	BAXALTA ITALY Srl	A
037392014	WILFACTIN*1000UI+FL 10ML	1000	LAB. FRANC. DU FRACT.	C
039385024	WILATE*FL 900+800UI+FL 10ML+SIR	1000	OCTAPHARMA ITALY SPA	A
039385048	WILATE*FL 1000+1000UI+FL 10ML+SI	1000	OCTAPHARMA ITALY SPA	A
040112031	OCTANATE*INIEF FL 1000UI+FL 10ML	1000	OCTAPHARMA ITALY SPA	A
033077114	ALPHANATE*INF 1F 1500UI+SIR+AD	1500	GRIFOLS ITALIA SpA	A
033866070	FANHDI*INF FL 1500UI+SIR SOLV+S	1500	GRIFOLS ITALIA SpA	A

Tabella 16. Prodotti contenenti fattore VIII ricombinante attualmente in commercio per il trattamento dell'emofilia A (Elaborazione CNS su fonte Farmadati al 31/12/2015)

Codice AIC	Denominazione farmaco	UI	Ditta produttrice	Classe SSN
028687010	RECOMBINATE*FL 250UI+FL 10ML	250	BAXALTA ITALY Srl	A
034421014	REFACTO AF*IV 1FL 250UI+SIR4ML	250	PFIZER ITALIA Srl	A
034421091	REFACTO AF*IV 1SIR PRER 250UI	250	PFIZER ITALIA Srl	A
034955043	KOGENATE BAYER*FL 250UI+SIR+1KI	250	BAYER SpA	A
034956019	HELIXATE NEXGEN*250UI+1FL+1KIT	250	CSL BEHRING SpA	A
036160012	ADVATE*FL 250UI+FL SOLV 5ML	250	BAXTER SpA	A
036160176	ADVATE*FL 250UI+FL SOLV 2ML	250	BAXALTA ITALY Srl	A
043534015	NUWIQ*EV FL 250UI+SIR 2,5ML	250	OCTAPHARMA AB	A
028687022	RECOMBINATE*FL 500UI+FL 10ML	500	BAXALTA ITALY Srl	A
034421026	REFACTO AF*IV 1FL 500UI+SIR4ML	500	PFIZER ITALIA Srl	A
034421065	REFACTO AF*IV 1SIR PRER 500UI	500	PFIZER ITALIA Srl	A
034955056	KOGENATE BAYER*FL 500UI+SIR+1KI	500	BAYER SpA	A
034956021	HELIXATE NEXGEN*500UI+1FL+1KIT	500	CSL BEHRING SpA	A
036160024	ADVATE*FL 500UI+FL SOLV 5ML	500	BAXTER SpA	A

Consenso informato

ALLEGATO 2 CONSENSO INFORMATO AL TRATTAMENTO CON EMODERIVATI



- 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 dell'immunodeficienza, dell'epatite, 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. Quindi acconsento/non acconsento (*) ad essere sottoposto al trattamento terapeutico con emoderivati, necessario per tutto il decorso della mia malattia.
- Data
- Firma
- (*) Cancellare quanto non interessa

IN CONCLUSIONE

IL FARMACISTA PUO'
GARANTIRE

APPROPRIATEZZA CLINICA
E PRESCRITTIVA

ANALISI DEI CONSUMI E
CONTROLLO DELLA SPESA ,CON
PRIORITA' CONTO TERZI

IMPLEMENTAZIONE DEL
MANAGEMENT DEGLI
MPD

AUTOSUFFICIENZA

