

**L'uso delle
soluzioni di
albumina
umana
in Italia**

Indice

Capitolo 1 > L'albumina: fisiologia e farmacologia	2
Capitolo 2 > La fluidoterapia: uso di cristalloidi, colloidi sintetici e albumina	6
Capitolo 3 > Albumina come plasma proteina terapeutica. Ruolo dell'albumina nel trattamento di diverse patologie	8
Capitolo 4 > Le reazioni avverse dei colloidi sintetici. La vicenda Boldt. Le posizioni EMA, FDA	16
Capitolo 5 > La situazione regolatoria da un punto di vista di indicazioni, precauzioni d'uso e controindicazioni all'uso delle soluzioni di albumina umana	20
Capitolo 6 > Analisi dell'uso dell'albumina in Italia e all'estero	24
Conclusioni	36

Capitolo 1

L'albumina: fisiologia e farmacologia

L'albumina è la proteina plasmatica più abbondante dell'organismo umano, costituendo da sola circa il 55% del contenuto proteico totale plasmatico. È formata da una singola catena polipeptidica di 585 aminoacidi con un peso molecolare di 66.500 Dalton, sintetizzata interamente dal fegato. Il contenuto totale di albumina è di 3,5-5,0 g/kg (250-350 g per un adulto sano di 70 kg) di cui circa il 42% si trova nel compartimento intravascolare; la sua emivita è di circa 20 giorni (1).

Le principali funzioni fisiologiche dell'albumina sono:

- regolazione della pressione oncologica del plasma;
- regolazione dell'equilibrio acido-base;
- legame, trasporto e metabolismo di composti organici, metabolici, farmaci e protezione da tossine esogene;
- effetti sull'emostasi;
- azione sull'integrità del microcircolo e permeabilità capillare;
- azione antiossidante e riserva extracellulare di gruppi sulfidrilici.

Regolazione della pressione oncologica del plasma

Lo scambio dei liquidi tra compartimento intravascolare ed extravascolare è sostanzialmente regolato dal livello di pressione idrostatica e oncologica e dal grado di permeabilità della membrana dei capillari.

L'albumina gioca un ruolo fondamentale in questo equilibrio in quanto è normalmente responsabile di circa l'80% della pressione oncologica

plasmatica; due terzi di questa pressione sono dovuti ad un effetto osmotico diretto, mentre la restante parte è dovuta alla carica negativa netta propria delle proteine plasmatiche che tende a ritenere nel comparto intravascolare le molecole con carica positiva (effetto di Gibbs-Donnan) (2).

Regolazione dell'equilibrio acido-base

L'albumina, grazie alla presenza di numerosi residui di istidina che possiede una costante di dissociazione acida (pKa) molto simile al pH plasmatico, è un ottimo tampone plasmatico, nonché il principale tampone extravascolare, potendo donare cariche positive in caso di alcalosi e cariche negative in caso di acidosi (3).

Tale proprietà risulta fondamentale per minimizzare gli effetti potenzialmente dannosi della variazione del pH in tutte le condizioni in cui deficit energetici cellulari possono determinare un quadro di acidosi lattica (sepsi, insufficienza cardiaca, etc.); infatti, in condizioni fisiologiche circa il 60% degli anioni plasmatici non misurabili (*anion gap*) è costituito dalle proteine plasmatiche e di questo la metà è imputabile all'albumina. In caso di ipoalbuminemia vi sarà quindi una riduzione dell'*anion gap* con la comparsa di un'alcalosi metabolica (4).

Legame, trasporto e metabolismo di composti organici, metabolici, farmaci e protezione da tossine esogene

L'albumina è in grado di legare e trasportare una grande quantità di sostanze endogene ed esogene, esplicando anche funzioni protettive grazie al sequestro di sostanze tossiche.

Tra le sostanze più fortemente legate vi sono alcuni anioni organici idrofobici come gli acidi grassi a catena lunga, la bilirubina e l'ematina (2).

Altri composti organici che sono trasportati dall'albumina sono gli acidi biliari, gli acidi eicosanoidi, il rame, lo zinco, l'acido folico e l'ossido nitrico (NO) (2).

Tra le sostanze tossiche esogene sequestrate dall'albumina e rese innocue si possono citare il benzene, l' α -tossina G e il carcinogeno epatico N-sulfoxi-2-acetaminofluorene (2).

L'albumina, grazie alla sua flessibilità e alla grande disponibilità dei siti di legame, è in grado di legare e trasportare anche una grande quantità di farmaci con caratteristiche molto diverse; inoltre, controllando la frazione libera dei farmaci, ne influenza in maniera importante la farmacocinetica, la farmacodinamica e la tossicità.

Effetti sull'emostasi

L'albumina svolge un'azione modulante di natura sia antitrombotica, sia anticoagulante, a differenza dei colloidali sintetici, che impattano sui parametri coagulativi.

La prima è riconducibile al legame tra i gruppi sulfidrilici dell'albumina e dell'NO. Tali addotti, che impediscono la rapida inattivazione dell'NO,

esibiscono proprietà vasodilatatorie ed anti-aggreganti, sovrapponibili a quelle esercitate dal fattore di rilassamento derivante dall'endotelio (EDRF) quali: vasodilatazione delle coronarie, incremento del flusso coronarico, vasodilatazione sistemica venosa ed arteriosa, modulazione dell'attività protrombotica delle piastrine (5).

L'azione anticoagulante sembra esser dovuta ad un'azione simil-eparinica (6).

Azione sull'integrità del microcircolo e permeabilità capillare

L'albumina concorre al mantenimento della normale permeabilità dei capillari alle macromolecole e ai soluti e ne limita l'aumento in corso di infiammazione. Tale funzione, può derivare sia dall'elevata carica negativa, con conseguente repulsione elettrostatica di molecole cariche negativamente, sia da un'azione meccanica, conseguente all'effetto "occupante spazio" (7).

Effetti indiretti sul microcircolo potrebbero essere mediati dal legame con l'acido arachidonico, molecola che incrementa la permeabilità capillare.

Inoltre, è stato dimostrato che l'albumina è un potente inibitore dell'adesione di neutrofili umani a cellule endoteliali (8).

Infine, studi sulla permeabilità del letto capillare nell'endotossemia, sembrano suggerire un ruolo favorevole del rimpiazzo volêmico, indipendentemente dalle variazioni della pressione oncotica (proprietà non oncotiche dell'albumina).

Azione antiossidante e riserva extracellulare di gruppi sulfidrilici

L'albumina possiede un alto potere antiossidante in quanto è la maggiore fonte extracellulare di gruppi sulfidrilici che sono avidi sequestratori di radicali liberi.

L'albumina può, inoltre, limitare la produzione di radicali liberi in maniera indiretta legando il rame libero, particolarmente importante nell'accelerare la produzione di queste specie reattive, o mediante il legame con la bilirubina che agisce proteggendo l' α -tocoferolo dal danno ossidativo (9).

Le sopracitate funzioni fisiologiche dell'albumina sono strettamente correlate alla struttura terziaria della proteina; eventuali modificazioni traslazionali, oppure il grado di saturazione dei siti di legame possono influenzarne l'attività biologica. Pertanto la funzionalità dell'albumina dipende sia dalla sua concentrazione plasmatica, sia dalla sua capacità funzionale (10).

Recentemente alterazioni della capacità funzionale dell'albumina sono state osservate in pazienti cirrotici e tali alterazioni correlano con il grado di insufficienza epatica (IMAR, ischemia-modified-albumin ratio) (11).

Il fatto che i pazienti con insufficienza epatica, oltre ad essere ipoalbuminici, mostrano anche delle alterazioni della funzionalità dell'albumina, comporta l'introduzione del concetto di "concentrazione efficace di albumina", ovvero la misura dell'effettiva funzionalità dell'albumina

circolante espressa come concentrazione totale di albumina (g/l) e come % di efficienza detossificante (da 0 a 1).

È stato dimostrato che la concentrazione efficace di albumina nei pazienti cirrotici è molto inferiore della mera concentrazione di albumina plasmatica. Tutto ciò comporta in questi pazienti alterazioni del metabolismo e dell'escrezione di molte sostanze endogene ed esogene, alterazione del bilancio ossido-riduttivo, alterazione della permeabilità capillare e della coagulazione.

Bibliografia

- > 1 Peters TJ. All about albumin. Biochemistry, genetics, and medical applications. San Diego, CA: Academic Press, 1996: 1-250
- > 2 Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. Br J Anaesth. 2000 Oct; 85(4): 599-610.
- > 3 Doweiko JP, Nompleggi DJ. Role of albumin in human physiology and pathophysiology. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1991 Mar-Apr; 15(2): 207-11.
- > 4 Gattinoni L, Carlesso E, Caironi P. Albumin administration: volume replacement or pharmacological treatment? Minerva Anestesiol. 2005 Dec; 71(12 Suppl 1): 27-40.
- > 5 Keaney JF Jr, Simon DI, Stamler JS, Jaraki O, Scharfstein J, Vita JA, Loscalzo J. NO forms an adduct with serum albumin that has endothelium-derived relaxing factor-like properties. J Clin Invest. 1993 Apr; 91(4): 1582-9.
- > 6 Jørgensen KA, Stoffersen E. Heparin like activity of albumin. Thromb Res. 1979; 16(3-4): 569-74.
- > 7 Demling RH. Effect of plasma and interstitial protein content on tissue edema formation. Curr Stud Hematol Blood Transfus. 1986; (53): 36-52.
- > 8 Zhang WJ, Frei B. Albumin selectively inhibits TNF alpha-induced expression of vascular cell adhesion molecule-1 in human aortic endothelial cells. Cardiovasc Res. 2002 Sep; 55(4): 820-9.
- > 9 Sokołowska M, Wszelaka-Rylik M, Poznański J, Bal W. Spectroscopic and thermodynamic determination of three distinct binding sites for Co(II) ions in human serum albumin. J Inorg Biochem 2009; 103: 1005-13.
- > 10 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 doi: 10.1002/hep.26338 (in press).
- > 11 Jalan R, Schnurr K, Mookerjee RP, Sen S, Cheshire L, Hodges S, et al. Alterations in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated with increased mortality. Hepatology 2009 Aug; 50(2): 555-564.

Capitolo 2

La fluidoterapia: uso di cristalloidi, colloidi sintetici e albumina

La fluidoterapia ha numerose indicazioni ma generalmente è utilizzata per reintegrare le perdite di liquidi e per ripristinare un circolo efficace, nonché per correggere i disturbi elettrolitici ed acido-base.

Generalmente si può realizzare con due categorie di sostanze: cristalloidi e colloidi; così classificati da Graham, nel 1861, in base alla loro capacità di diffondere attraverso una membrana di pergamena (1).

I cristalloidi sono soluzioni elettrolitiche costituite da piccole molecole in grado di attraversare la maggior parte delle membrane biologiche semipermeabili, e possono distribuirsi con estrema facilità nello spazio extracellulare. Ad esempio sono cristalloidi le soluzioni di glucosio 5%, le soluzioni saline 0,9%, il Ringer lattato, le soluzioni elettrolitiche di reintegrazione e tutte le altre soluzioni che è possibile ottenere dalla miscela di diverse molecole a basso peso molecolare con acqua (1).

I colloidi sono soluzioni che contengono molecole più grandi e pesanti, che procurano un aumento della pressione oncologica e incrementano il volume plasmatico richiamando acqua dagli spazi extracellulari.

I colloidi clinicamente disponibili sono classificati in due tipi: naturali (plasma e albumina umana) e artificiali o sintetici. Per soluzioni di colloidi non proteici di natura sintetica si intendono tutte le soluzioni di destrano, gelatine e di amido idrossietilico (HES).

I singoli colloidi differiscono tra loro per la capacità di espandere il volume del plasma a seconda della pressione colloidale-osmotica di ciascun fluido. L'amido idrossietilico è un polisaccaride a catena ramificata simile al gli-

cogeno, composto principalmente da amidopectine (98%) ed esercita una pressione oncologica (COP) di 30 mmHg (soluzione al 6%). Esistono diversi tipi di amido sia per quanto riguarda la provenienza (mais o patate), sia per la loro struttura (peso molecolare, numero di sostituzioni e rapporto C2/C6). I destrani sono polisaccaridi ad alto peso molecolare composti da residui del glucosio ma con minori ramificazioni rispetto all'HES, ed esercitano una COP di 40 mmHg.

Le gelatine inducono un'espansione volemica estremamente limitata e hanno una breve durata di azione. Le soluzioni di albumina umana sono disponibili sia a bassa concentrazione (5%) sia ad alta concentrazione (20%-25%), esercitano rispettivamente una COP di 20 e 70 mmHg, quest'ultima è la maggiore ottenibile dalle soluzioni colloidali (1).

I cristalloidi sono spesso utilizzati come soluzioni per il rimpiazzo o il mantenimento della volemia e come veicolo per la somministrazione di farmaci. La scelta del cristalloide va fatta in base alla patologia in essere; la soluzione ideale è quella che rispecchia per composizione e concentrazione quella del liquido perso dall'organismo. Pertanto la soluzione di mantenimento deve avere una composizione simile ai liquidi extracellulari.

I colloidi sintetici sono un'alternativa ai cristalloidi, con diverso uso a seconda delle variabili cliniche; offrono teoricamente numerosi vantaggi rispetto ai cristalloidi, ma alcuni di essi (ad esempio, Hetastarch e destrani) possono avere gravi effetti collaterali (2).

Circa l'uso dell'albumina umana esistono indicazioni appropriate, per le quali c'è ampio consenso e condivisione, e indicazioni occasionalmente appropriate; inoltre l'albumina umana deve essere utilizzata in tutti i casi in cui si necessita un'azione prolungata sulla volemia e vi è controindicazione all'impiego dei colloidi non proteici.

L'impiego dell'albumina, sulla base delle evidenze cliniche, può essere indicato in condizioni acute, nelle quali è necessaria l'espansione di volume plasmatico e il conseguente mantenimento del circolo, nonché in alcune condizioni croniche con bassa albuminemia. È, inoltre, appropriato nello scambio di grandi volumi di plasma; qualora sia necessario ripristinare piccoli volumi di plasma è opportuno considerare, per motivi di costo/efficacia, l'impiego di soluzioni cristalloidi o dell'associazione albumina/cristalloidi.

Al momento i cristalloidi ed i colloidi vengono usati nella fluidoterapia in modo diverso nelle varie realtà cliniche. Ci sono infatti importanti *opinion leader* che indicano l'uso di cristalloidi nella maggior parte dei casi, altri che consigliano cristalloidi come prima scelta, i colloidi sintetici come seconda scelta e l'albumina come terza scelta e altri ancora che considerano i colloidi come prima scelta e l'albumina come seconda. In questo scenario ci sono però delle patologie per le quali c'è consenso unanime sull'uso di albumina. È da rilevare che queste scuole di pensiero portano ad un diverso uso degli espansori plasmatici che si può tradurre in differenze fra le varie Regioni di uno Stato e fra Stati diversi.

Bibliografia

- > 1 Paul L Marino The ICU book Elsevier 2006.
- > 2 Kruer RM, Ensor CR. Colloids in the intensive care unit. Am J Health Syst Pharm. 2012 Oct 1; 69(19): 1635-42.

Capitolo 3

Albumina come plasma proteina terapeutica. Ruolo dell'albumina nel trattamento di diverse patologie

L'analisi dell'uso dell'albumina nella pratica clinica mostra che esistono indicazioni di uso consolidato e con consenso pressoché unanime. Da diversi anni è già operativa negli ospedali un'attenta valutazione riguardo all'appropriatezza delle prescrizioni di albumina, così che la situazione attuale può essere considerata vicina al punto di arrivo per quanto riguarda il contenimento dell'uso non congruo in ambiente ospedaliero. Alcuni studi clinici attualmente in corso, e fra questi in Italia in particolare lo studio ALBIOS e lo studio ANSWER – FARM6P824B, una volta conclusi, potrebbero confermare nuove prospettive di uso (sepsi grave, shock settico) o consentire una migliore gestione del paziente cirrotico con ascite.

Analisi dell'uso dell'albumina in terapia

Per valorizzare l'importanza del ruolo in terapia dell'albumina occorre tenere conto dei suoi effetti fisiologici e farmacologici; in molte situazioni patologiche in cui è richiesto un supporto volêmico esiste una situazione di sofferenza renale o una alterazione della coagulazione che possono essere aggravate dalla somministrazione di colloidi sintetici.

In altre parole l'albumina non è solo un espansore plasmatico, ma un farmaco con attività farmacologiche importanti che possono avere un ruolo fondamentale nel trattamento di diverse patologie critiche.

L'uso dell'albumina riguarda prevalentemente le seguenti situazioni cliniche:

- sostegno circolatorio in pazienti critici;
- cirrosi e alcune sue complicanze (ascite e paracentesi evacuativa, peritonite batterica spontanea, sindrome epato-renale);
- post-chirurgiche (ipovolemia post emorragica);
- sepsi grave o shock settico (scompenso volêmico e alterazioni del microcircolo);
- ustioni (dopo le 24 ore);
- sindrome nefrosica;
- sindromi da malassorbimento;
- plasmaferesi;
- interventi cardiocirurgici;
- sindrome acuta da distress respiratorio;
- sindrome da iperstimolazione ovarica.

Ascite

Si stima che in Italia vi siano almeno 550.000 pazienti cirrotici con 10.000 nuovi casi all'anno. Nel paziente cirrotico con ascite l'obiettivo terapeutico del trattamento con albumina non si limita al mantenimento della pressione oncotica ma è finalizzato a migliorare il volume ematico circolante. La vasodilatazione a livello splancnico si accompagna infatti ad una riduzione del volume ematico a livello centrale (cuore, polmone, aorta) con attivazione del sistema renina-angiotensina, ritenzione di sodio e sviluppo di ascite (1). L'ascite si sviluppa in più del 50% dei pazienti cirrotici entro dieci anni dalla diagnosi ed è una delle cause principali di ricovero del paziente epatopatico, insieme al sanguinamento gastroenterico. La sua comparsa è un fattore di rischio per la sopravvivenza del paziente cirrotico e allunga i tempi medi di ricovero. Come complicanza della cirrosi, l'ascite non comporta in tutti gli stadi della sua evoluzione la necessità di ricorrere alla somministrazione di albumina, tuttavia l'uso dei diuretici, che insieme ad una dieta iposodica, rappresenta l'approccio terapeutico di base, spesso comporta gravi effetti collaterali, tra cui l'encefalopatia epatica, l'insufficienza prerenale e l'iponatremia. La comparsa di un'ascite refrattaria, cioè resistente alla somministrazione di diuretici anti aldosteronici e dell'ansa, rappresenta un'indicazione consolidata all'uso dell'albumina. L'uso di albumina associato a diuretici può incrementare la risposta a questi farmaci, ridurre i tempi di ospedalizzazione e prevenire la ricomparsa di ascite nei cirrotici (2). Oltre all'indicazione a consenso unanime che è quella dell'ascite resistente ai diuretici o che determina tensione addominale insopportabile, con necessità di ricorrere a procedure di paracentesi evacuativa di largo volume (maggiori di 4 litri di liquido ascitico) al dosaggio di 8 gr di albumina/litro di liquido ascitico rimosso (3), esiste nell'ambito della gestione del paziente cirrotico una problematica di recidive e ricoveri ospedalieri ripetuti la cui frequenza potrebbe essere ridotta da un uso programmato dell'albumina. È attualmente in corso uno studio clinico multicentrico autorizzato e finanziato dall'AIFA [Human Albumin for the Treatment of Ascites in Patients With Hepatic Cirrhosis (ANSWER) – che sta valutando il potenziale beneficio offerto dalla somministrazione dell'albumina nel ridurre l'incidenza dell'ascite intrattabile, il numero dei ricoveri, le complicanze connesse all'uso dei diuretici, la sindrome epato-renale e la peritonite batterica spontanea. Nella tabella seguente vengono riassunte le indicazioni consolidate all'uso dell'albumina nella cirrosi epatica scompensata (3).

USO DELL'ALBUMINA NELLA CIRROSI EPATICA SCOMPENSATA

- Non responsiva al trattamento con diuretici
- Paracentesi con evacuazione di liquido ascitico > 4 litri (8 g albumina/litro di liquido ascitico estratto)
- Peritonite batterica spontanea (1,5 g/kg alla diagnosi e 1 g/kg in 3^a giornata)
- Sindrome epato-renale in associazione a vasocostrittori (1 g/kg alla diagnosi poi 20-40 g/kg/die per 2 settimane)

Paracentesi con evacuazione di liquido ascitico > 4 litri

Numerosi studi randomizzati controllati hanno dimostrato che la paracentesi terapeutica associata al recupero volêmico è più efficace e meglio tollerata del trattamento con diuretici (4, 5).

Dopo paracentesi di grandi volumi di liquido ascitico (≥ 4 l), l'infusione di albumina (8 g/l di liquido estratto) si è dimostrata significativamente più efficace di altri espansori plasmatici, con un'incidenza significativamente più bassa di disfunzione circolatoria post paracentesi (6, 7).

Peritonite batterica spontanea (PBS)

I pazienti cirrotici hanno un rischio più elevato di contrarre infezioni gravi rispetto ai pazienti con altre patologie croniche, a causa delle alterazioni immunitarie specifiche e della reazione infiammatoria.

Circa il 30%-50% di essi, durante l'ospedalizzazione, presenta un'infezione batterica, rispetto al 5%-7% della popolazione non cirrotica. La peritonite batterica spontanea consiste nell'infezione del liquido ascitico da parte di batteri, in prevalenza *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus viridans* e *Pseudomonas aeruginosa*.

La prevalenza di questa grave complicanza infettiva è riportata tra il 15% e il 30%, mentre del 20% sono le infezioni dell'apparato urinario e del 15% quelle dell'apparato respiratorio. Per quanto riguarda la terapia della peritonite batterica spontanea, vi è un consenso generale nelle linee guida tali da confermare che l'albumina rappresenti, in associazione agli antibiotici, il trattamento di elezione (3). Un terzo dei pazienti con PBS sviluppa insufficienza renale malgrado il trattamento con antibiotici non nefrotossici: l'uso dell'albumina non ha alternative nei colloidi sintetici che hanno dimostrato, anche in studi recenti, di poter determinare un peggioramento della funzionalità renale (8).

L'albumina è in grado di ridurre sia l'incidenza della insufficienza renale sia la mortalità (9).

In effetti, uno studio controllato, randomizzato, in cieco, condotto su 126 pazienti con cirrosi epatica e peritonite batterica spontanea ha evidenziato che la somministrazione di albumina in aggiunta alla terapia antibiotica ha

comportato la riduzione statisticamente significativa di:

- incidenza di insufficienza renale (definita come incremento dei valori di azotemia e creatininemia al di sopra del 50% dei valori basali);
- mortalità durante il ricovero;
- mortalità a tre mesi.

La dose di albumina utilizzata è stata di 1,5 g/kg di peso corporeo infusa per via endovenosa entro le prime sei ore, seguita da una seconda dose di 1 g/kg infusa per via endovenosa al giorno 3 (10).

Sindrome epato-renale (HRS)

A causa dell'alterata circolazione a livello splanchnico conseguente all'ipertensione portale il paziente cirrotico sviluppa un quadro di insufficienza renale grave da vasocostrizione (sindrome epato-renale).

L'incidenza di questa sindrome nel decorso della cirrosi con ascite è pari a circa il 18% al primo anno e al 39% al quinto anno. L'insufficienza renale correlata alla HRS è una delle cause principali di mortalità del paziente cirrotico in attesa di trapianto di fegato.

La sindrome epato-renale può essere di tipo I, in cui si verifica una progressiva e rapida alterazione della funzione renale con una mortalità intra-ospedaliera molto alta (>90%) e un rischio di vita molto elevato (sopravvivenza mediana di circa 2 settimane) oppure di tipo II, in particolare nei pazienti con ascite refrattaria con alterazioni della funzione renale a progressione più lenta e sopravvivenza mediana di circa 6 mesi.

Rimanendo nell'ambito dell'approccio farmacologico, alcuni studi indicano che la somministrazione di vasocostrittori e albumina consente in più del 70% dei casi di controllare e rendere reversibile questa sindrome (3). L'albumina viene infusa in modo continuo al dosaggio di 20-40 g/giorno in associazione a farmaci vasocostrittori, in particolare la terlipressina. I dati di letteratura indicano che l'associazione dell'albumina alla terlipressina è più efficace della somministrazione del solo vasocostrittore (11).

L'albumina viene anche utilizzata per la rimozione delle tossine nell'ambito del sistema MARS (emofiltrazione con albumina). Vi sono iniziali evidenze tratte da uno studio controllato che questa tecnica sia utile nelle forme anche gravi di HRS di tipo I caratterizzate da una sopravvivenza media molto limitata (meno di due settimane) (12).

Sepsi e shock settico

La sepsi grave e lo shock settico sono caratterizzati da una grave alterazione del microcircolo con fuoriuscita di liquidi nell'interstizio a causa di un'aumentata permeabilità capillare, produzione di citochine pro infiammatorie e grave ipovolemia. Ne consegue una riduzione della pressione arteriosa e un'insufficiente irrorazione dei principali organi con rischio di insorgenza di insufficienza d'organo multipla (MOF - Multi Organ Failure). Il rimpiazzo (compenso) volêmico attraverso la somministrazione di cristalloidi o colloidi, combinato con la somministrazione di amine vasoattive, rappresentano, oltre alla somministrazione precoce di antibiotici ad ampio spettro, il cardine della terapia della sepsi grave e dello shock settico.

Alcune linee guida suggeriscono l'uso dei colloidali in presenza di almeno una delle seguenti condizioni:

- segni di aumentata permeabilità capillare (edema polmonare e/o edema periferico);
- mancata risposta alla somministrazione di almeno 2 litri di cristalloidi.

Il rimpiazzo volemico effettuato con l'uso di cristalloidi richiede per definizione una maggior quantità di liquidi e può determinare l'insorgenza di acidosi metabolica. I cristalloidi solo a volumi maggiori (4-5 volte anche se in alcuni studi sono stati utilizzati con un rapporto di 1,4 rispetto ai colloidali) hanno un effetto di rimpiazzo volemico equivalente ai colloidali. Nell'ambito di questi ultimi la scelta tra albumina e prodotti sintetici (amidi) deve dipendere anche da un'attenta valutazione degli effetti collaterali, in particolare quelli a carico del rene, del fegato o del sistema della coagulazione (13, 14, 15).

Una metanalisi pubblicata nel 2011 che ha selezionato 17 studi clinici in cui 1.977 pazienti sono stati randomizzati per ricevere albumina o altri fluidi, riporta che i pazienti settici cui è stata somministrata albumina per il compenso volemico hanno avuto una riduzione della mortalità rispetto a quelli trattati con cristalloidi o altri colloidali (16).

Riguardo alla scelta terapeutica tra cristalloidi e albumina, nell'ambito dello studio randomizzato, controllato, in cieco, SAFE (Saline versus Albumin Fluid Evaluation) che ha confrontato la mortalità in una popolazione eterogenea di pazienti ipovolemici critici, l'analisi ristretta al sottogruppo di pazienti con sepsi grave (1.218 pazienti randomizzati in due gruppi; 603 trattati con albumina e 615 trattati con soluzione salina) indica un effetto positivo in termini di riduzione della mortalità a favore dei pazienti trattati con albumina (17).

Traendo spunto da questa esperienza, è stato progettato e attivato con il sostegno dell'AIFA lo studio multicentrico italiano ALBIOS (ALBumin Italian Outcome Sepsis study, NCT00707122) finalizzato a verificare l'efficacia della somministrazione di albumina nella riduzione della mortalità di pazienti in sepsi grave e shock settico rispetto ai cristalloidi. L'arruolamento dei pazienti si è concluso nel 2012. Alcuni dati preliminari sembrano incoraggianti in particolare per quanto riguarda la mortalità a 90 giorni nei pazienti in shock settico.

I meccanismi che sono stati indicati alla base dell'efficacia dell'albumina nella ricostituzione volemica del paziente settico sono i seguenti:

- effetto di diminuzione sulla permeabilità vascolare (18, 19);
- attività antiossidante (20);
- regolazione del passaggio di liquidi tra lo spazio extra ed intravascolare (21);
- velocità nel compenso volemico superiore (+36%) a quella ottenuta con cristalloidi (22, 23);
- maggiore stabilità emodinamica nei pazienti con danno polmonare e migliore ossigenazione pur essendo ancora oggetto di valutazione il meccanismo d'azione specifico (24, 25, 26);
- minore attivazione dell'endotelio dei vasi e minore interazione tra leucociti ed endotelio (27).

Plasmaferesi

L'albumina ha una indicazione prioritaria rispetto a cristalloidi e colloidali sintetici nelle plasmaferesi, quando la procedura di plasma exchange riguarda grandi volumi di plasma (> 20 ml/kg in una seduta, o > 20 ml/kg per settimana in più sedute).

I cristalloidi e le combinazioni di albumina e cristalloidi dovrebbero essere considerate come alternative costo/efficacia per plasmaferesi di piccolo volume (28).

Shock emorragico

L'albumina non viene ritenuta come terapia di prima scelta (cristalloidi) per correggere l'ipovolemia. In diverse linee guida non recenti i colloidali non proteici (amidi) vengono suggeriti in combinazione ai cristalloidi qualora la trasfusione di sangue non sia immediatamente disponibile. Risulta evidente che l'albumina, in base alle recenti acquisizioni sugli effetti collaterali degli amidi, dovrebbe essere usata in tutti i casi in cui i cristalloidi non sono indicati (15, 29).

Sindrome nefrosica

L'uso dell'albumina in caso di grave ritenzione idrosalina nei pazienti con sindrome nefrosica è consentito in termini di rimborsabilità anche per l'uso extraospedaliero in base a quanto contenuto nella nota 15 AIFA.

In ambito ospedaliero viene raccomandato l'uso dell'albumina in associazione ai diuretici, in particolare nei pazienti con grave ipoalbuminemia (< 2 g/dl) che presentino segni di ipovolemia.

Ustioni

L'albumina non è attualmente la terapia di prima scelta nelle prime 24 ore, periodo in cui vengono utilizzati i cristalloidi. Le soluzioni di colloidali vengono secondo alcune linee guida associati ai cristalloidi se sono presenti tutte le seguenti condizioni:

- le ustioni ricoprono più del 30% dell'area corporea e l'albuminemia è inferiore a 20g/l
- le ustioni sono avvenute 24 ore prima dell'inizio della terapia;
- la terapia con cristalloidi non è risultata efficace nella correzione dell'ipovolemia (30).

Enteropatie proteino-disperdenti

La somministrazione di albumina è indicata in caso di diarrea = 2 l/die e albuminemia < 2 g/dl secondo quanto contenuto nella nota 15 AIFA.

L'albumina nei pazienti chirurgici

INTERVENTI DI CHIRURGIA MAGGIORE

Secondo le linee guida utilizzate da alcuni ospedali, l'uso di albumina può essere indicato in soggetti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore (resezione epatica > 40%, ampie resezioni intestinali) qualora, dopo la normalizzazione della volemia, l'albuminemia sia < 2 g/dl (31, 32).

L'ALBUMINA IN CARDIOCHIRURGIA

L'uso dell'albumina in cardiocirurgia è accettato da diverse linee guida e può essere fatto sia nel riempimento della macchina cuore polmone sia nel perioperatorio per ridurre gli edemi. I colloidi sintetici hanno dimostrato in diversi lavori clinici e metanalisi di aumentare il sanguinamento postoperatorio (33, 34).

L'ALBUMINA E LA SINDROME DA IPERSTIMOLAZIONE OVARICA

Ci sono diversi lavori clinici che mostrano l'efficacia dell'albumina nel trattamento di questo quadro clinico (35).

Bibliografia

- > 1 Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012 Apr; 55(4): 1172-81.
- > 2 Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G, Romanelli RG, Buzzelli G, Pinzani M, La Villa G, Laffi G. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol.* 1999 Apr; 30(4): 639-45.
- > 3 European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010 Sep; 53(3): 397-417.
- > 4 Ginès P, Arroyo V, Quintero E, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987; 92: 234-241.
- > 5 Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, et al. Repeated paracentesis and i.v. albumin infusion to treat "tense ascites" in cirrhotic patients: a safe alternative therapy. *J Hepatol* 1987; 5: 102-108.
- > 6 Ginès P, Tito LV, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 94: 1493-1502.
- > 7 Ginès A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, et al. Randomized controlled trial comparing albumin, dextran-70 and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1002-1010.
- > 8 Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, Jiménez W, Bosch J, Arroyo V, et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2005; 42: 627-634.
- > 9 Cardenas A, Ginès P. What's new in the treatment of ascites and spontaneous bacterial peritonitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 7-14
- > 10 Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz del Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403-409.
- > 11 Ortega R, Ginès P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002; 36: 941-8.
- > 12 Mitzener SR, Stange J, Klammt S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results on a prospective, randomized controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000; 6: 277-86.
- > 13 Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, Madssen KR, Møller MH, Elkjær JM, Poulsen LM, Bendtsen A, Winding R, Steensen M, Berezowicz

P, Søre-Jensen P, Bestle M, Strand K, Wiis J, White JO, Thornberg KJ, Quist L, Nielsen J, Andersen LH, Holst LB, Thormar K, Kjældgaard AL, Fabritius ML, Mondrup F, Pott FC, Møller TP, Winkel P, Wetterslev J; 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012 Jul 12; 367(2): 124-34.

- > 14 Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SA; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012 Nov 15; 367(20): 1901-11.
- > 15 Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup*. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013 Feb; 39(2): 165-228.
- > 16 Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2011 Feb; 39(2): 386-91.
- > 17 SAFE Study Investigators, Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, McArthur C, Myburgh J, Norton R. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2011 Jan; 37(1): 86-96.
- > 18 Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW ; Albumin biochemical properties and therapeutic potential (*Hepatology* 2005 41: 1211-1219)
- > 19 Quinlan GJ, Mumby S, Martin G et al. Albumin influence total plasma antioxidant capacity favorably in patients with acute lung injury. *Crit. Care Med* 2004 ; 32: 755-759
- > 20 Quinlan GJ, Margaron MP, Mumby S, et al : Administration of albumin to patients with sepsis syndrome: a possible beneficial role in plasma thiol repletion. *Clin. Sci (Lond)* 1998 : 95: 459-465
- > 21 Bone RC; The pathogenesis of sepsis *Ann Inter Med* 1991; 115: 457-469
- > 22 Shoemaker WC, Schluchter M, Hopkins JA et al: Comparison of the relative effectiveness of colloids and crystalloids in emergency resuscitation *Am J Surg* 1981; 142: 73-84
- > 23 Ernest D, Belzberg AS, Dodek PM. Distribution of normal saline and 5% albumin infusion in septic patients. *Crit. Care Med.* 1999; 27: 46-50
- > 24 Martin GS, Moss M, Wheeler AP et al: A randomized controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic acute lung injury patients *Crit. Care Med.* 2005; 33 : 1681-1687.
- > 25 Powers KA, Kapus A, Khandaroo RG et al. Twenty five percent albumin prevents lung injury following shock resuscitation *Crit. Care Med* 2003; 31: 2355-2363.
- > 26 Martin GS, Bernard GR: Improved oxygenation in acute lung injury: albumin gain or fluid loss? *Crit. Care Med* 2003; 31: 1886-1887
- > 27 Zhang WJ, Frei B: Albumin selectively inhibits TNF induced expression of vascular cell adhesion 1 in human aortic endothelial cell *Cardiovasc Res* 2002; 55: 820-829.
- > 28 Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Weinstein R, Shaz BH; Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher.* 2010; 25(3): 83-177.
- > 29 Reinhart K, Perner A, Sprung CL, Jaeschke R, Schortgen F, Johan Groeneveld AB, Beale R, Hartog CS; European Society of Intensive Care Medicine. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2012 Mar; 38(3): 368-83.
- > 30 Cochran A, Morris SE, Edelman LS, Saffle JR. Burn patient characteristics and outcomes following resuscitation with albumin. *Burns.* 2007 Feb; 33(1): 25-30.
- > 31 Haynes GR, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin administration: what is the evidence of clinical benefit? A systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20: 771-93.
- > 32 Vincent JL, Navickis RJ, Wilkes MM. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med* 2004; 32: 2029-38.
- > 33 Russell JA, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery: meta-analysis of controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004 Aug; 18(4): 429-37.
- > 34 Navickis RJ, Haynes GR, Wilkes MM. Effect of hydroxyethyl starch on bleeding after cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Jul; 144(1): 223-30.
- > 35 Aboulghar M, Evers JH, Al-Inany H. Intravenous albumin for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome: a Cochrane review. *Hum Reprod.* 2002 Dec; 17(12): 3027-32

Capitolo 4

Le reazioni avverse dei colloidali sintetici. La vicenda Boldt. Le posizioni EMA, FDA

Le reazioni avverse causate dai colloidali artificiali sono ben note e riportate da numerosi articoli (1, 2, 3, 4). Queste comprendono:

Destrani

Anche se non molto frequenti possono essere molto gravi:

- shock anafilattico/anafilattoide;
- sovraccarico di volume plasmatico con edema polmonare, edema generalizzato;
- disfunzione piastrinica (sanguinamento);
- insufficienza renale acuta (controindicazione in pazienti diabetici o con insufficienza renale cronica).

Gelatine:

- sanguinamento;
- insufficienza renale;
- reazioni allergiche.

Amidi (non pare che ci siano differenze fra i vari tipi di amidi):

- sanguinamento;
- insufficienza renale acuta;
- prurito;
- aumento della mortalità soprattutto in pazienti con sepsi.

In Italia i destrani non sono usati, la gelatina è usata molto meno che in passato e certamente i colloidali sintetici più usati sono gli amidi. Le reazioni avverse causate dagli amidi sono conosciute da tempo. Si tratta di sostanze estranee al nostro organismo che, somministrate per via endovenosa, non vengono metabolizzate e si accumulano nelle cellule. Questa loro caratteristica è forse la base teorica dell'insorgenza delle reazioni avverse. Nel corso del tempo la formulazione degli amidi è stata modificata (grandezza della molecola, numero delle sostituzioni e rapporto C2:C6) con variazioni nell'AIC dei prodotti classificate dalle aziende come minori, ma supportate solo da piccoli studi senza che venisse di fatto modificato il profilo di sicurezza di questi farmaci.

I nuovi amidi sono stati presentati alla classe medica come prodotti innovativi privi delle reazioni avverse delle precedenti "generazioni". Le recenti pubblicazioni (2, 3, 4, 5) confermano che gli amidi, indipendentemente dalle loro caratteristiche, possono determinare reazioni avverse gravi ed hanno controindicazioni importanti in alcune situazioni cliniche.

Le gravi carenze qualitative e il mancato rispetto della Good Clinical Practice (GCP) riscontrati in molti studi clinici sugli amidi pubblicati dal professor Boldt hanno creato un dubbio sull'efficacia e la sicurezza d'uso di questi prodotti.

Il progresso scientifico, le attività regolatorie finalizzate alla registrazione di nuovi prodotti ed il monitoraggio della farmacovigilanza si basano sui risultati degli studi clinici sperimentali od osservazionali. Questi studi devono essere attuati seguendo le norme della GCP e se pubblicati su *peer reviewed Journal* devono essere sottoposti alla revisione di *editor* qualificati.

Purtroppo quanto sopra non ha impedito la pubblicazione di numerosi lavori sugli amidi (HES) del professor Joachim Boldt per i quali non era stata osservata la GCP.

"I Direttori di 18 riviste specializzate, principalmente in Anestesia e Rianimazione, hanno fatto una dichiarazione comune sugli 88 esperimenti clinici pubblicati e effettuati dall'anestesista tedesco Joachim Boldt senza l'approvazione del Comitato Etico" (7).

Hackenbroch nel 2010 scrive: "Joachim Boldt, 56 anni, fino alla scorsa settimana direttore del Dipartimento di Anestesiologia, Terapia del Dolore e Terapia Intensiva presso l'Ospedale Ludwigshafen, è ora sotto indagine. L'anestesista ha pubblicato circa 70 articoli su una sostanza chiamata idrossietil amido (HES) concludendo quasi sempre che tale sostanza è molto vantaggiosa per la chirurgia e la terapia intensiva... ora invece questi dati sulla sicurezza e efficacia dell'HES sono da rimettere in discussione" (8).

La tollerabilità degli amidi sintetici

La conferma di una bassa tollerabilità degli amidi nell'ambito del trattamento di ricostituzione volumica nel paziente in sepsi grave e shock settico proviene dai risultati dallo studio 6S di Perner (10) che confronta l'idrossietilamido 130/0.42 con soluzione di Ringer acetato. Nelle sue conclusioni l'autore dello studio scrive: "I pazienti in sepsi grave per i quali è stato utilizzato l'HES 130/0.42 per il compenso volumico hanno mostrato un incremento significa-

tivo del rischio di morte al giorno 90 ed una tendenza maggiore, statisticamente significativa, alla necessità di ricorrere al trattamento dialitico rispetto a quelli trattati con Ringer acetato”.

La conferma della tossicità a livello renale ed epatico viene dallo studio CHEST (11) i cui risultati sono stati recentemente pubblicati. Questo studio condotto in Australia e Nuova Zelanda su 7.000 pazienti ricoverati in terapia intensiva e trattati con un amido sintetico o con soluzione fisiologica ha indicato che:

“In conclusione, non vi è evidenza che l'uso dell'HES al 6% (130/0.4) paragonato alla soluzione fisiologica in terapia intensiva abbia portato un beneficio clinico per i pazienti. Al contrario l'uso dell'HES ha determinato un incremento della necessità di ricorrere alla terapia sostitutiva renale”.

Sempre in questo studio l'incidenza di casi di insufficienza epatica era significativamente maggiore nei pazienti trattati con HES.

È stata evidenziata anche una maggiore incidenza di reazioni avverse, statisticamente significativa (5,3% vs 2,8%). Fra queste ultime le più frequenti erano prurito ed eruzioni cutanee.

Quindi questi studi recenti progettati per dare una risposta ai dati di precedenti studi clinici e metanalisi, hanno confermato pienamente evidenti limiti di tollerabilità degli amidi non solo in pazienti con sepsi ma in tutti i pazienti ammessi in terapia intensiva. Il fatto che nei pazienti settici ci sia anche un aumento della mortalità dovrebbe essere dovuto al fatto che si tratta di pazienti più gravi.

La posizione di EMA e FDA

Sulla base della pubblicazione degli studi citati in precedenza, che confermano problemi di sicurezza con gli amidi idrossietilici (HES) nei pazienti critici, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha chiesto una revisione dell'efficacia e della sicurezza di tutte le soluzioni contenenti HES (12).

L'Agenzia Europea dei Medicinali valuterà il rapporto rischio-beneficio delle soluzioni per infusione contenenti HES ed esprimerà un parere se le loro autorizzazioni all'immissione in commercio dovranno essere mantenute, modificate, sospese o revocate in tutta l'Unione Europea.

Il riesame è stato avviato su richiesta dell'Agenzia del farmaco tedesca e fa seguito alle ripetute richieste della Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA), tra gli altri, nei riguardi delle agenzie regolatorie tedesca e svedese che sono responsabili dell'autorizzazione all'immissione in commercio di tali prodotti nella procedura europea di mutuo riconoscimento.

La revisione include tutte le soluzioni a base di HES, tra cui i principali di ultima generazione sono: HES 130/0.42 derivato dalla patata e HES 130/0.4 derivato dal mais.

La raccomandazione derivata dalla revisione è prevista per maggio 2013.

Per quanto riguarda invece l'FDA, si è tenuto a Bethesda un workshop sul profilo di sicurezza e sulla tollerabilità degli amidi (settembre 2012), durante il quale è emersa in modo chiaro la problematica delle reazioni avverse connesse all'uso degli amidi.

Sulla base dei dati disponibili, il gruppo ha convenuto che gli HES si comportano come una classe in termini di effetti tossici sul sangue e insufficienza renale, il che significa che i risultati di studi con un HES possono essere estesi ad altri HES.

I partecipanti al workshop hanno ritenuto che gli studi eseguiti con HES nella chirurgia elettiva non forniscono dati affidabili sulla loro sicurezza in quanto il follow-up dei pazienti è troppo breve.

Bibliografia

- > 1 Vincent JL, Gottin L. Type of fluid in severe sepsis and septic shock. *Minerva Anesthesiol.* 2011 Dec; 77(12): 1190-6.
- > 2 Haase N, Perner A, Hennings LI, Siegemund M, Lauridsen B, Wetterslev M, Wetterslev J. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ.* 2013 Feb 15; 346: f839.
- > 3 Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, McIntyre L, Marshall JC, Ferguson DA. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013 Feb 20; 309(7): 678-88.
- > 4 Gattas DJ, Dan A, Myburgh J, Billot L, Lo S, Finfer S; CHEST Management Committee. Fluid resuscitation with 6 % hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 2013 Feb 14. [Epub ahead of print]
- > 5 Hartog CS, Kohl M, Reinhart K. A systematic review of third-generation hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) in resuscitation: safety not adequately addressed. *Anesth Analg* 2011; 112: 635-645
- > 6 Editors-in-Chief Statement Regarding Published Clinical Trials Conducted without IRB Approval by Joachim Boldt (<http://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Documents/EIC%20Joint%20Statement%20on%20Retractions%2012Mar2011.pdf>) [Accessed 19 December 2011]
- > 7 Tramèr MR. The Boldt debacle. *Eur J Anaesthesiol.* 2011 Jun; 28(6): 393-5.
- > 8 Hackenbroch V. Too good to be true: A doctor from Ludwigshafen has falsified data on a widely used blood plasma substitute. Now doubts are emerging about the benefit of the substance DER SPIEGEL 48/2010-38
- > 9 Hartog CS, Skupin H, Natanson C, Sun J, Reinhart K. Systematic analysis of hydroxyethyl starch (HES) reviews: proliferation of low-quality reviews overwhelms the results of well-performed meta-analyses. *Intensive Care Med.* 2012 Aug; 38(8): 1258-71.
- > 10 Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, Madsen KR, Møller MH, Elkjær JM, Poulsen LM, Bendtsen A, Winding R, Steensen M, Berezowicz P, Sørensen P, Bestle M, Strand K, Wiis J, White JO, Thornberg KJ, Quist L, Nielsen J, Andersen LH, Holst LB, Thormar K, Kjældgaard AL, Fabritius ML, Mondrup F, Pott FC, Møller TP, Winkel P, Wetterslev J; 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012 Jul 12; 367(2): 124-34.
- > 11 Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SA; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012 Nov 15; 367(20): 1901-11.
- > 12 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl_starch-containing_solutions/human_referral_prac_000012.jsp&mid=WC0b01ac-05805c516f
- > 13 <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/NewsEvents/WorkshopsMeetingsConferences/ucm313370.htm>

Capitolo 5

La situazione regolatoria da un punto di vista di indicazioni, precauzioni d'uso e controindicazioni all'uso delle soluzioni di albumina umana

Le schede tecniche delle soluzioni di albumina in Europa seguono le Summary Product Characteristics (SPC) elaborate dall'EMA e recepite dalle autorità sanitarie nazionali. Al momento è in corso una revisione dell'SPC da parte delle autorità sanitarie europee la cui approvazione è prevista per il 2013 (data non specificata nel documento EMA), alla quale seguirà il recepimento da parte degli Stati membri (Submission of comments on 'Guideline on core SmPC for human albumin solution' (EMA/CHMP/BPWP/494462/2011 rev3.).

Al momento attuale le indicazioni delle soluzioni di albumina umana approvate sono le seguenti:

Reintegro e mantenimento del volume ematico circolante in pazienti con deficienza accertata del volume ematico e in cui è appropriato l'uso di un colloide.

La scelta dell'uso dell'albumina piuttosto che di un colloide artificiale dipende dalla situazione clinica del singolo paziente, in base alle raccomandazioni ufficiali.

Come si può vedere si tratta di un'indicazione abbastanza generica che lascia spazio decisionale sull'uso di albumina nelle diverse situazioni patologiche, non solo ai medici prescrittori, ma anche ai farmacisti o alle commissioni che devono fare le linee guida. Questa discrezionalità è stata limitata dall'AIFA, esclusivamente per quanto riguarda l'uso extraospedaliero, con l'introduzione della nota 15 che prevede la prescrizione delle soluzioni di albumina a carico del Sistema Sanitario Nazionale in casi particolari e ben delineati ovvero:

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

Per quanto riguarda, invece, l'uso ospedaliero ci sono linee guida spesso controllate dai servizi farmaceutici delle ASL. Esiste quindi ed è già applicato negli ospedali un controllo ed un'attenta valutazione dell'uso dell'albumina. Allo stesso tempo risulta evidente che pur nell'ambito delle linee guida generali occorra tenere conto delle caratteristiche e delle problematiche del singolo paziente.

Queste linee guida basate su pubblicazioni di studi clinici, metanalisi e review sono per la maggior parte discutibili in quanto:

- 1 non tengono conto di tutta l'evidenza scientifica trascurando importanti pubblicazioni a favore dell'albumina;
- 2 in molti casi non sono aggiornate e contengono ancora riferimenti a pubblicazioni le cui conclusioni sono state successivamente smentite da importanti lavori clinici. È il caso per esempio della metanalisi del Cochrane (1998) sull'uso dell'albumina e cristalloidi (1) successivamente smentita dallo studio SAFE (2); nella maggior parte delle situazioni cliniche in cui è consigliato l'uso di un colloide indicano i colloidi sintetici come prima scelta non tenendo conto delle recenti e nuove evidenze sulle gravi reazioni avverse (3, 4) causate da questi ultimi (mortalità, insufficienza renale, sanguinamento, prurito) e della dimostrata inattendibilità di un notevole numero di studi clinici a favore dell'uso di tali farmaci.
- 3 la loro interpretazione spesso porta a importanti difformità del trattamento terapeutico delle stesse patologie nei vari ospedali, non garantendo l'uso dell'albumina nelle indicazioni e nel dosaggio universalmente accettati;
- 4 non tengono conto delle reazioni avverse dell'uso massivo di cristalloidi (acidosi, ipercloremia, edema, etc);
- 5 in nessuna delle linee guida esaminate si tiene conto delle nuove opportunità terapeutiche (albumina nella sepsi grave e nello shock settico).

In sintesi le linee guida applicate nei diversi ospedali non sono omogenee e non sempre tengono in sufficiente considerazione le evidenze scientifiche sul valore terapeutico dell'albumina rispetto ai colloidi artificiali e ai cristalloidi.

Queste linee guida prevedono l'uso dell'albumina come trattamento di prima, seconda o terza scelta nelle seguenti condizioni patologiche:

- shock emorragico;
- shock ipovolemico;
- chirurgia maggiore;
- ustioni;
- cardiocirurgia;
- trapianti di fegato;
- plasmferesi;
- paracentesi;
- peritonite batterica spontanea;
- sindrome epato-renale;
- cirrosi;
- sindrome nefrosica;
- iperbilirubinemia nel neonato;
- sindrome acuta da distress respiratorio (ARDS);
- sindrome da iponutrizione;
- pancreatite necrotizzante grave;
- enteropatie proteino disperdenti;
- sindrome da iperstimolazione ovarica;
- insufficienza epatica grave trattata con sistema MARS (Molecular Absorbent Recirculating System);
- resezione epatica maggiore;
- emorragia sub aracnoidea.

Occorre notare che l'indicazione come prima, seconda o terza scelta non è omogenea nelle varie linee guida.

Linee guida esaminate:

Azienda ospedaliera Terni, ASL Viterbo, Ospedale San Salvatore Pesaro, ASL Lagonegro Basilicata, Ospedale Niguarda Milano, Azienda Sanitaria Provinciale Cosenza, Istituti Fisioterapici Ospitalieri di Roma, Policlinico Sant'Orsola Malpighi Bologna, Ospedale San Camillo Roma, Azienda ospedaliera S. Maria della Misericordia Udine.

Bibliografia

- > 1 Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. *BMJ*. 1998 Jul 25; 317(7153): 235-40.
- > 2 Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004 May 27; 350(22): 2247-56.
- > 3 Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, Madsen KR, Møller MH, Elkjaer JM, Poulsen LM, Bendtsen A, Winding R, Steensen M, Berezowicz P, Søre-Jensen P, Bestle M, Strand K, Wiis J, White JO, Thornberg KJ, Quist L, Nielsen J, Andersen LH, Holst LB, Thormar K, Kjældgaard AL, Fabritius ML, Mondrup F, Pott FC, Møller TP, Winkel P, Wetterslev J; 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012 Jul 12; 367(2): 124-34.
- > 4 Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SA; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012 Nov 15; 367(20): 1901-11.

Capitolo 6

Analisi dell'uso dell'albumina in Italia e all'estero

I dati che andremo ad esaminare riguardano i consumi di albumina in Italia e in altre parti del mondo.

Questi dati sono stati ripresi dal Marketing Research Bureau (MRB, pubblicati nel 2011) (1), da un documento dell'Istituto Superiore di Sanità (Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia. Anni 2007-2011) e da un lavoro di Simon Finfer pubblicato nel 2010 (2).

Nella figura 1 è riportato il consumo in grammi per 1.000 abitanti in un campione di Paesi nel mondo.

Fig.1 Uso clinico pro capite medio annuo di albumina, espresso in grammi per abitante, in una selezione di Paesi nel periodo 2008-2010



Fonte: Marketing Research Bureau (MRB)- The plasma fractions market in Europe edition March 2010

Fig 2. Consumo di albumina nelle varie Regioni italiane espresso in grammi per 1.000 abitanti



Fonte: Istituto Superiore di Sanità – Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia. Anni 2007-2011.

Vi sono evidenti differenze tra le Regioni del Nord e quelle del Centro-Sud. In particolare Campania, Puglia, Calabria e Sardegna hanno un uso di albumina rilevante rispetto alla media di Paesi con livello di assistenza sanitaria simile a quello italiano, come per esempio la Germania. Per comprendere le motivazioni di tale situazione, sono state considerate le due aree terapeutiche di maggiore uso dell'albumina: la terapia intensiva e la medicina d'urgenza con riferimento al riempimento volêmico e l'area epatologica con riferimento in primo luogo alla cirrosi ed alle sue complicanze. Nel primo caso si è valutato qual è l'uso dell'albumina rispetto ai colloidi sintetici ed ai cristalloidi.

La tabella 1 e le figure 3 e 4 riassumono i risultati dell'esperienza clinica di Finfer. Questo studio, condotto in 391 terapie intensive in 25 Paesi, indica quali sono i fluidi più utilizzati nel riempimento volêmico. Nelle 24 ore di valutazione previste dal protocollo dello studio, 1.955 pazienti su 5.274 (37,1%) hanno ricevuto fluidi in 4.488 episodi di rianimazione.

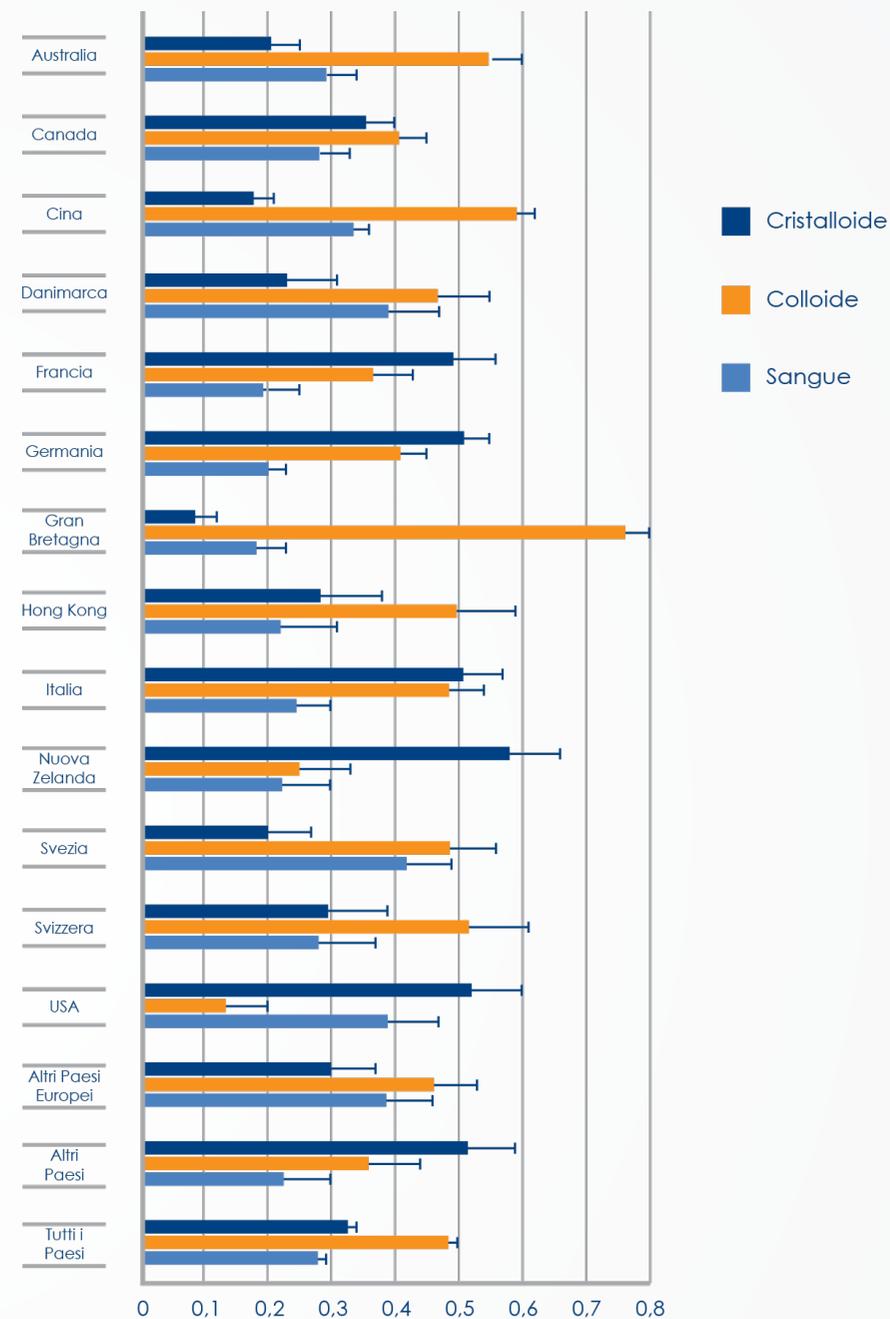
Tabella 1 Unità terapia intensiva e pazienti inclusi nell'indagine per Nazione

	N° unità terapie intensive	N° pazienti coinvolti	N° di pazienti che hanno ricevuto fluidi in rianimazione	% pazienti che hanno ricevuto fluidi in rianimazione	N° di episodi di somministrazione di fluidi in rianimazione
Australia	24	402	142	35,3	346
Brasile	5	92	14	15,2	20
Canada	20	420	163	38,8	434
Cina	57	1.129	503	44,6	962
Danimarca	17	133	65	48,9	146
Francia	42	583	110	18,9	214
Germania	23	535	253	47,3	675
Gran Bretagna*	38	390	145	37,2	350
Hong Kong	6	95	46	48,4	109
Islanda	3	14	11	78,6	24
India	1	31	8	25,8	17
Irlanda e Irlanda del Nord	8	94	29	30,9	70
Italia	71	514	158	30,7	297
Giappone	5	47	17	36,2	28
Nuova Zelanda	9	104	36	34,6	148
Norvegia	19	112	46	41,1	88
Portogallo	1	13	1	7,7	3
Arabia Saudita	4	78	26	33,3	57
Singapore	3	35	13	37,1	27
Svezia	24	177	71	40,1	189
Svizzera	6	77	38	49,4	118
Emirati Arabi	1	17	6	35,3	16
USA	4	182	54	29,7	150
TOTALE	391	5.274	1.955	37,1	4.488

*includere Inghilterra, Scozia e Galles

Fonte: Finfer S. et al. Resuscitation fluid use in critically ill adults: an International cross-sectional study in 391 intensive care units, Critical Care, 2010

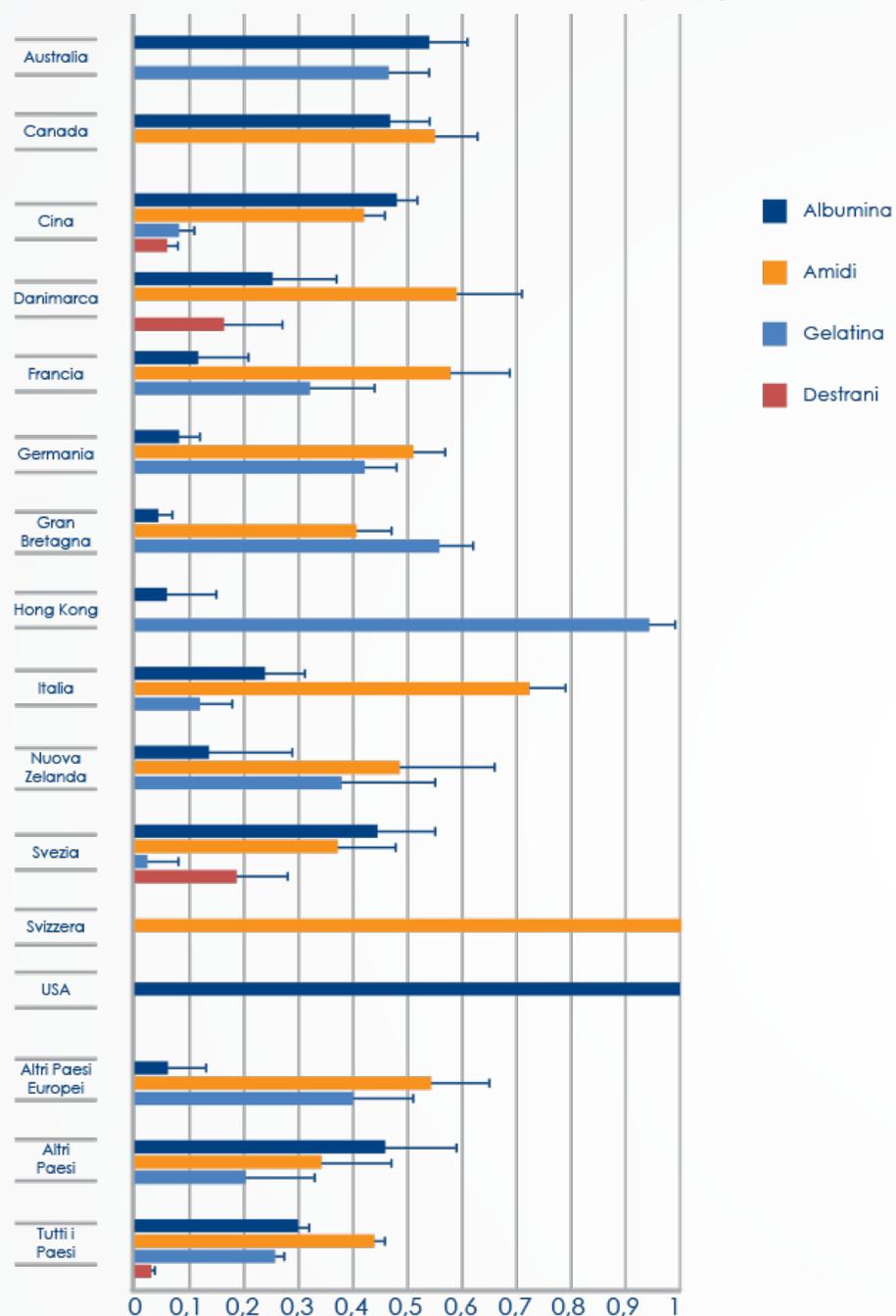
Fig. 3 Uso di cristalloidi, colloidi e sangue in terapia intensiva (95% CI)



Fonte: Finfer S. et al. Resuscitation fluid use in critically ill adults: an International cross-sectional study in 391 intensive care units, Critical Care, 2010

Dall'esame di questi dati si evidenzia che nel trattamento di episodi di rianimazione in terapia intensiva, in Italia l'uso dei colloidi è inferiore a quello di Australia, Cina e Gran Bretagna, è simile a quello di Svizzera e Danimarca ed è in linea con il valore medio dei Paesi europei considerati.

Fig. 4 Uso dei diversi colloidi nei vari episodi di rianimazione (95% CI)



Fonte: Finfer S. et al. Resuscitation fluid use in critically ill adults: an International cross-sectional study in 391 intensive care units, *Critical Care*, 2010

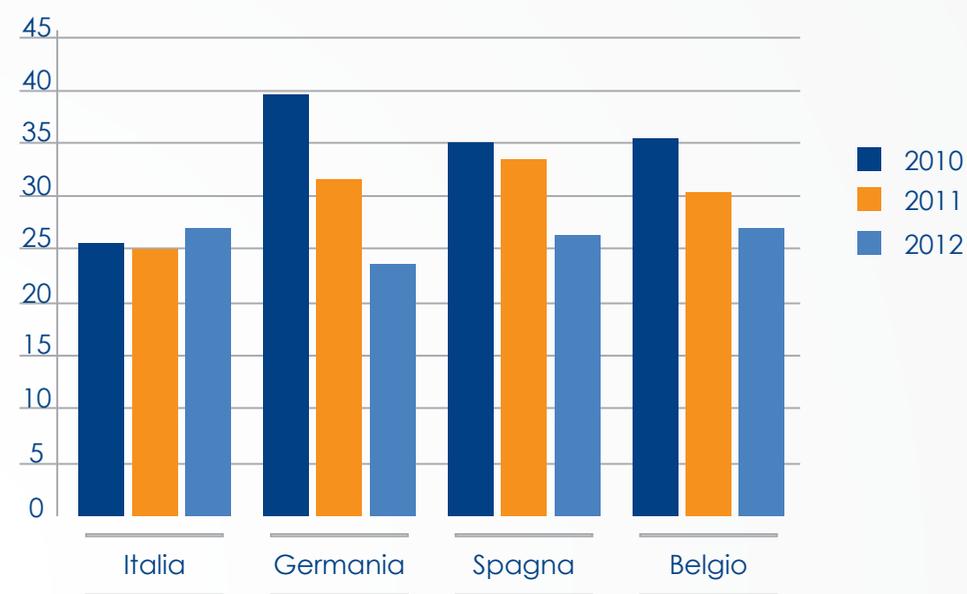
Nella figura 4 viene analizzato il tipo di colloide utilizzato. L'Italia ha una posizione, rispetto alla media dei valori, significativamente inferiore per quanto riguarda l'uso di albumina e decisamente superiore per quanto riguarda gli amidi. Gli amidi sintetici sono stati preferiti all'albumina nel trattamento di rianimazione, nonostante i limiti di tollerabilità e le reazioni avverse.

I dati riportati nella figura 1 sembrerebbero essere in disaccordo con i risultati dello studio di Finfer: in realtà questa discrepanza può essere spiegata dall'uso dell'albumina extra terapia intensiva, in patologie diverse dalla rianimazione come nel trattamento delle epatopatie, trapianti epatici, sindrome epato-renale, etc., indicazioni per le quali in Italia ci sono delle

scuole di pensiero ben conosciute che hanno sempre ritenuto l'albumina un farmaco essenziale per il trattamento di diverse patologie sulla base della pratica clinica convalidata dai risultati di studi clinici.

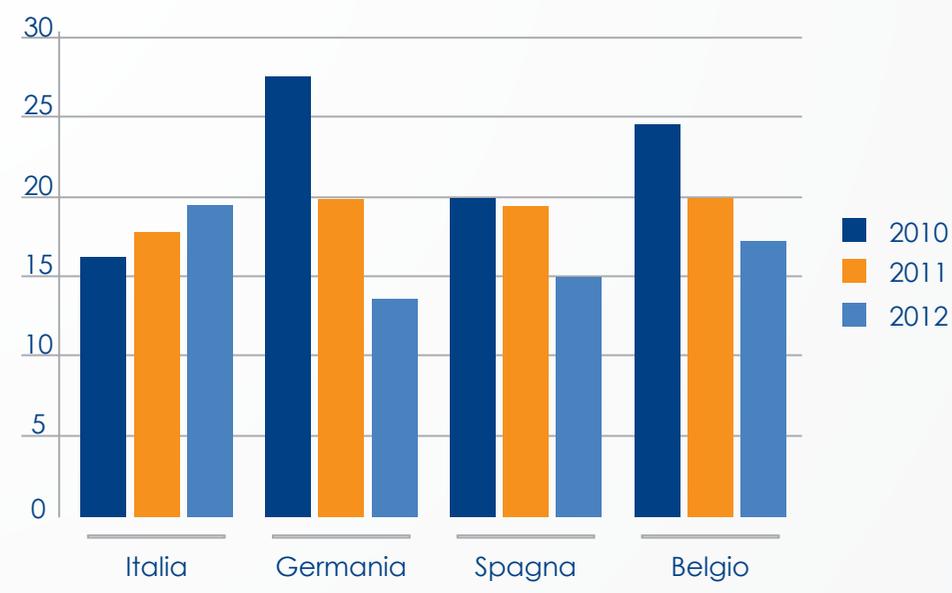
Analizziamo ora il consumo totale dei colloidi sintetici in un campione di Paesi europei secondo i dati IMS.

Fig. 5 Consumo di colloidi sintetici (amidi e gelatine) in grammi per 1.000 abitanti



Fonte: elaborazione dati IMS

Fig. 6 Consumo di amidi in grammi per 1.000 abitanti



Fonte: elaborazione dati IMS

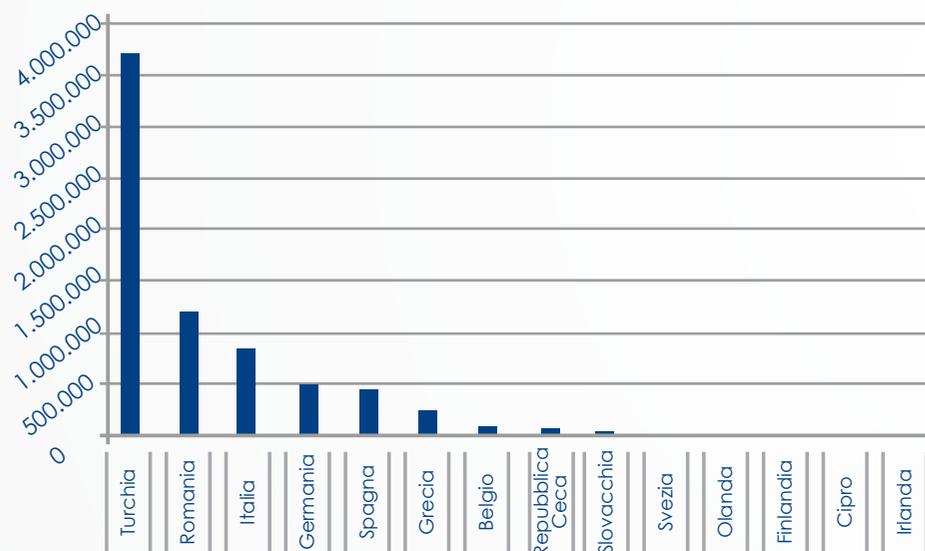
Da questi dati risulta il diverso andamento del consumo di amidi nei quattro Paesi campione: Germania, Spagna e Belgio nel triennio 2010-2012 mostrano una consistente riduzione del consumo di amidi, mentre in Italia vi è stato un incremento dell'uso.

Riguardo al differente consumo di albumina in Italia rispetto per esempio alla Germania, è importante tenere conto anche dei dati epidemiologici e di prevalenza dell'infezione da virus dell'epatite B e C nei due Paesi. È evidente infatti che il trattamento delle complicanze della cirrosi HCV o HBV correlate potrebbe essere una delle motivazioni del maggiore uso terapeutico dell'albumina in Italia e, in particolare modo, in alcune Regioni.

Nel report tecnico elaborato dall'European Centre for Disease prevention and Control (ECDC – settembre 2010) è stata fatta un'approfondita analisi bibliografica sulla prevalenza dell'infezione da virus dell'epatite B e C nella popolazione generale ed in alcuni gruppi selezionati, tra cui i donatori di sangue.

La prevalenza dell'infezione da HBV presenta una notevole variabilità nei diversi Paesi passando da valori molto bassi della Svezia a quelli intermedi della Germania e del Belgio a quelli alti dell'Italia con particolare risalto della Sardegna.

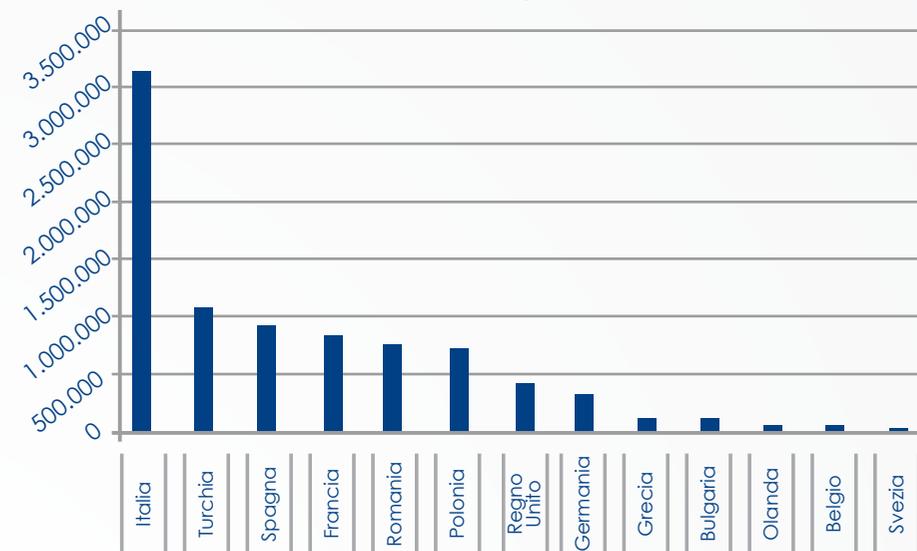
Fig. 7 Stima del numero di persone con infezioni croniche da HBV per Paese, sulla base della prevalenza nella popolazione generale



Fonte: ECDC - Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe - 2010

Ancora più indicativi della grave situazione dell'Italia rispetto ad altri Paesi europei sono i dati sulla prevalenza dell'infezione cronica da HCV.

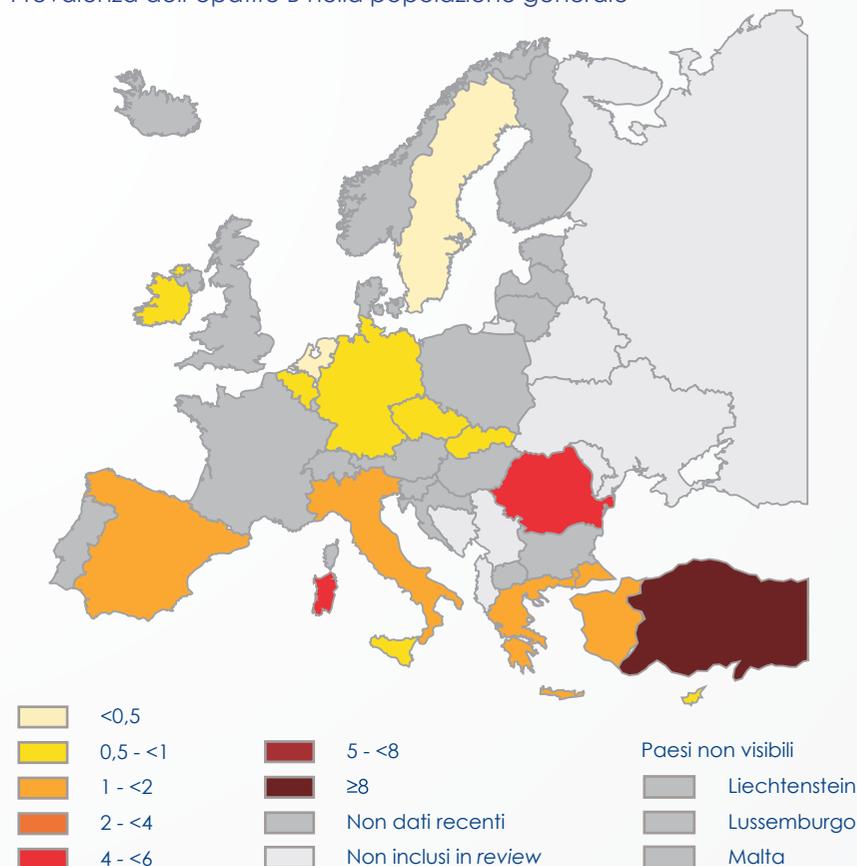
Fig. 8 Stima del numero di persone con infezione cronica da HCV per Paese, sulla base della prevalenza nella popolazione generale



Fonte: ECDC - Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe - 2010

Il numero di persone con anticorpi anti-HCV (figura 8) è significativamente più elevato in Italia rispetto alla Germania (> 3.000.000 versus < 500.000).

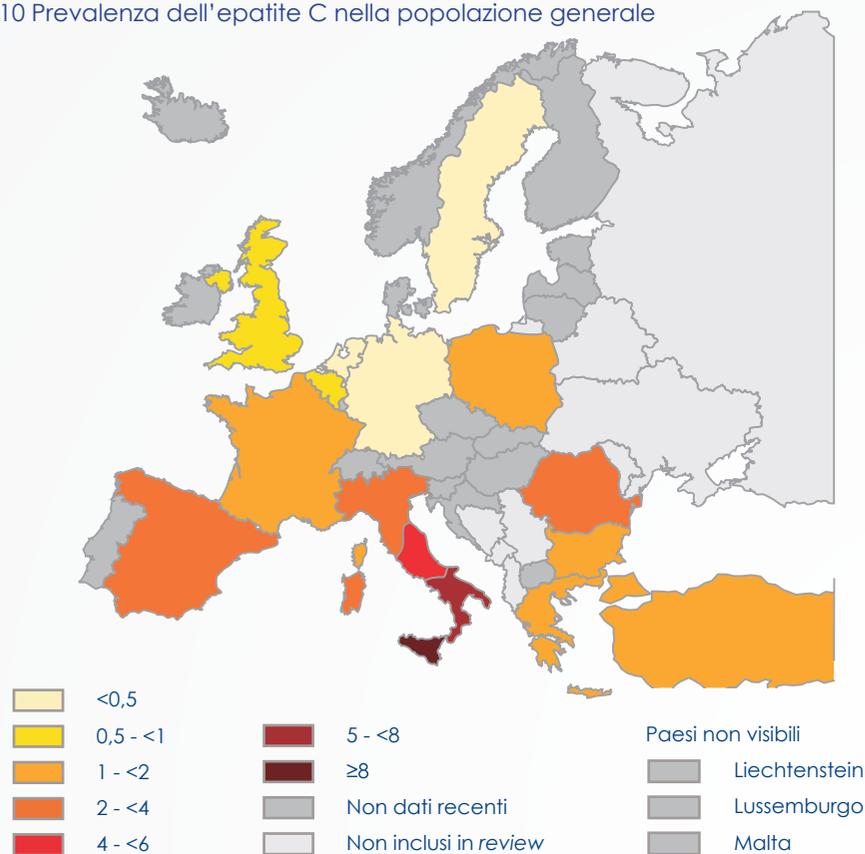
Fig. 9 Prevalenza dell'epatite B nella popolazione generale



Fonte: ECDC - Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe - 2010

Nella figura 9 emerge in modo significativo il dato della Sardegna.

Fig. 10 Prevalenza dell'epatite C nella popolazione generale



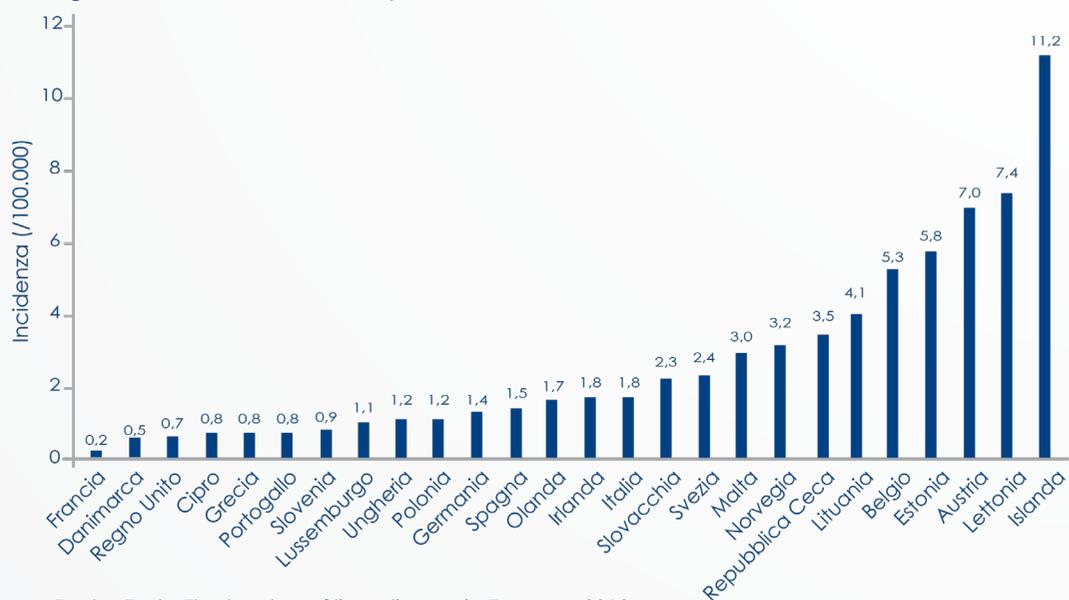
Fonte: ECDC - Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe - 2010

Le Regioni italiane del Sud hanno una prevalenza molto elevata rispetto alle altre. Il confronto con la Germania è estremamente significativo.

La figura 10 indica in modo netto come alcune aree dell'Italia (Campania, Puglia, Calabria e Sicilia) siano pesantemente gravate da una prevalenza di infezioni croniche da HCV rispetto alle Regioni del Nord e ad altri Paesi, come, in particolare, la Germania.

L'epatite B mostra un'incidenza di 1,8 casi/100.000 in Italia rispetto a 1,4 casi/100.000 in Germania (figura 11).

Fig. 11 Tasso di incidenza di epatite B nell'UE 27 – dati 2005

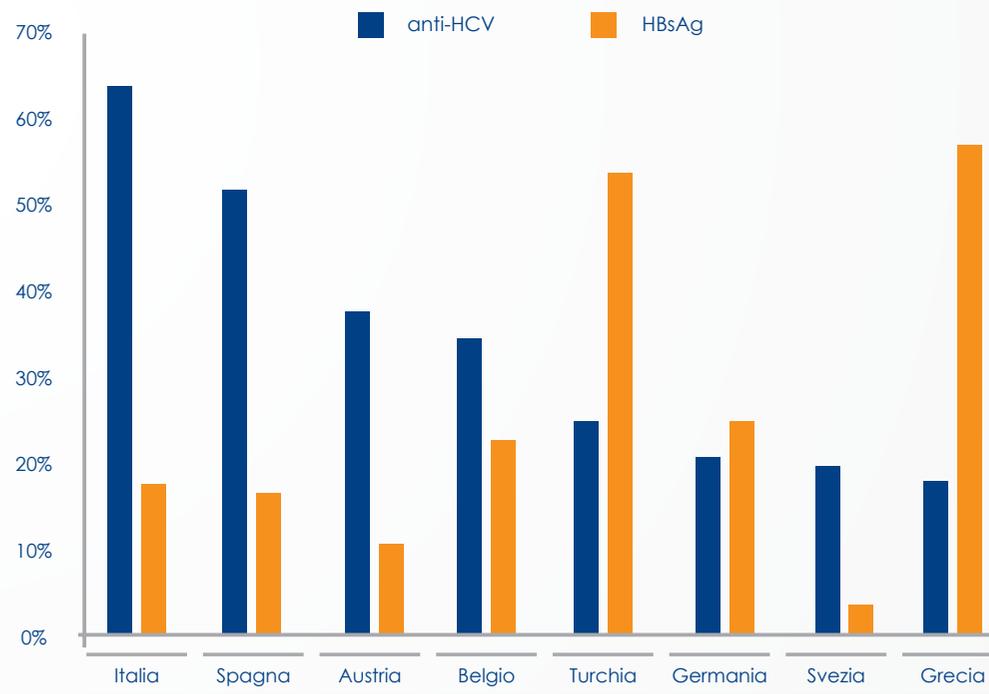


Fonte: Easl – The burden of liver disease in Europe – 2013

Sono stati raccolti e pubblicati recentemente i dati relativi al numero di cirrosi di origine virale e di complicanze correlate (3). La metanalisi conferma che il numero di persone con infezione cronica per HBV è di 840.000 in Italia versus 492.300 in Germania mentre per l'HCV è di 3.122.779 in Italia versus 328.200 in Germania. Tenuto conto dei dati di prevalenza ed incidenza della cirrosi di origine virale, sembra intuitivo che il fabbisogno di albumina, sempre in termini di appropriatezza prescrittiva, non può avere lo stesso tipo di programmazione nei diversi Paesi. Nel confronto tra Italia e Germania, in considerazione del maggiore numero di casi di cirrosi post epatitica e, di conseguenza, di una maggiore incidenza delle sue complicanze, emerge come l'Italia abbia un maggior fabbisogno di albumina.

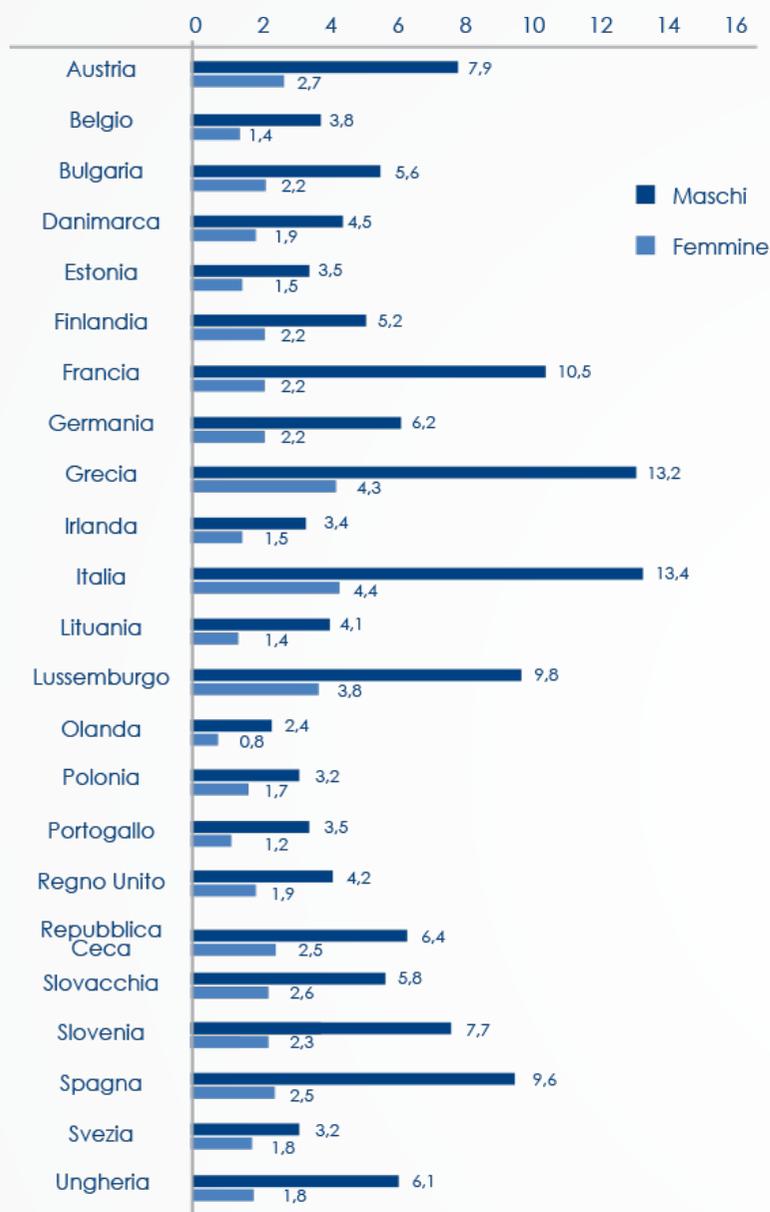
Dobbiamo inoltre tenere conto che in Italia la prevalenza dei pazienti con infezione cronica da HCV ed epatocarcinoma si differenzia nettamente da quella della Germania. In Italia quasi il 65% dei pazienti con epatocarcinoma hanno un'infezione cronica da HCV, rispetto a poco più del 20% della Germania (figura 12).

Fig 12. Prevalenza stimata per HBsAg ed anti-HCV nei pazienti con epatocarcinoma con riferimento ai Paesi esaminati



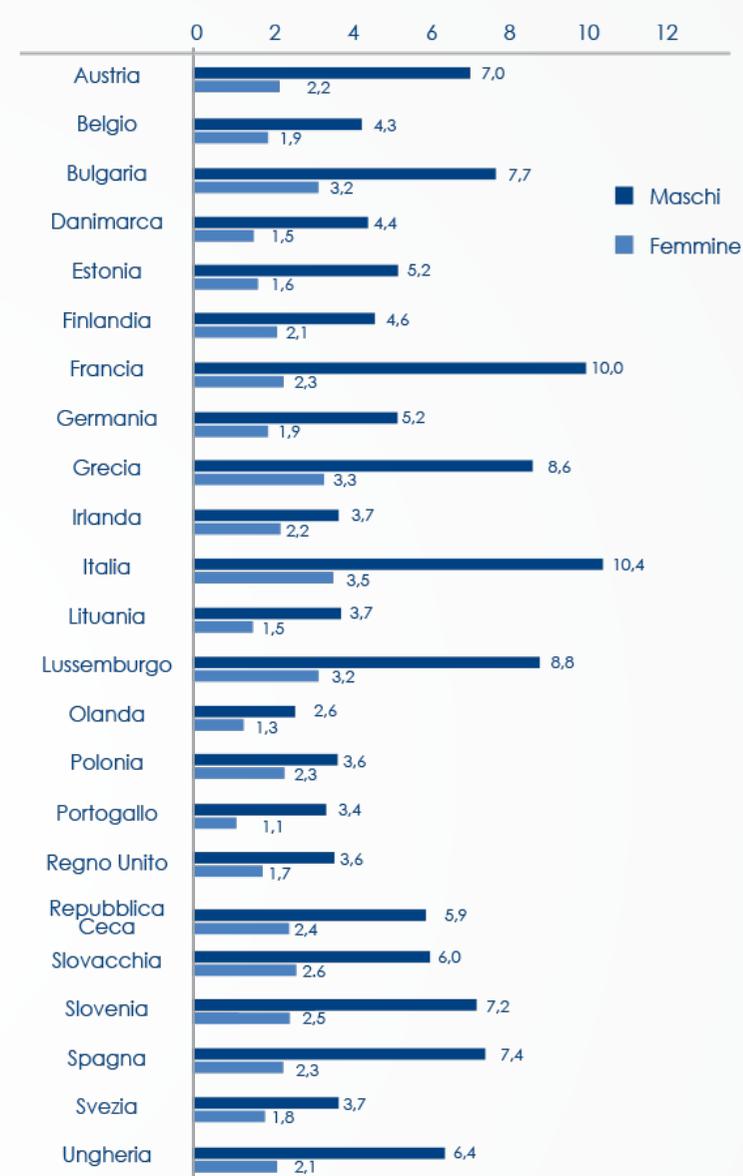
Fonte: ECDC - Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe - 2010

Fig. 13 Stima del tasso di incidenza standardizzato del carcinoma epatico per 100.000 abitanti



Fonte: Easl – The burden of liver disease in Europe – 2013

Fig. 14 Stima del tasso di mortalità standardizzato per carcinoma epatico per 100.000 abitanti



Fonte: Easl – The burden of liver disease in Europe – 2013

Prendendo come riferimento l'incidenza di epatocarcinoma come indice certo di cirrosi, si può notare come l'Italia occupi il primo posto in Europa.

Bibliografia

- > 1 Marketing Research Bureau (MRB) – The plasma fractions market in Europe edition March 2010
- > 2 Finfer S. et al. Resuscitation fluid use in critically ill adults: an International cross-sectional study in 391 intensive care units, Critical Care, 2010. 14: R85
- > 3 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) - Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe – 2010 - http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/101012_TER_HepBandC_survey.pdf
- > 4 European Association for the Study of the Liver (EASL) – The burden of liver disease in Europe – 2013 - http://www.easl.eu/_eu-policy/eu-literature-review

Conclusioni

La prescrizione dell'albumina in ambito ospedaliero è sottoposta già oggi a controllo, attraverso l'applicazione di linee guida finalizzate a determinare un uso appropriato del farmaco. Tenendo conto delle precedenti considerazioni, le linee guida e la stessa nota 15 AIFA dovrebbero essere oggetto di revisione ed aggiornamento.

Nell'ambito del rimpiazzo volemico in terapia intensiva ed in chirurgia, considerando le ultime pubblicazioni sulla tollerabilità dei colloidali sintetici ed il rischio di reazioni avverse, le linee guida che spesso collocano l'albumina come colloide di seconda scelta, dovrebbero essere aggiornate. L'uso dell'albumina, infatti, per i suoi effetti terapeutici e per l'ottima tollerabilità dovrebbe essere da privilegiare in tutti quei casi in cui sia indicato l'uso di un colloide. Gli attuali consumi di colloidali sintetici in Italia non sembrano indicare un'effettiva e completa valutazione del grado di tollerabilità nei pazienti a rischio (deficit della funzione renale, rischio emorragico, pazienti settici).

Per un confronto migliore dell'uso dell'albumina in Italia rispetto ad altri Paesi europei, come per esempio la Germania, e per analizzare le differenze su base regionale nei consumi di albumina, è necessario tenere conto dei dati epidemiologici relativi all'elevata prevalenza di epatiti croniche da HBV e soprattutto da HCV. Nelle Regioni del Centro-Sud, ed in particolare in Campania, Puglia, Sicilia e Sardegna, si ha infatti una significativa presenza di quelle complicanze (ascite con ricorso alla paracentesi evacuativa, peritoniti batteriche spontanee, sindrome epato-renale) che richiedono la somministrazione di albumina nel rispetto dell'appropriatezza d'uso.

Attraverso i recenti dati di una metanalisi EASL (1), si è evidenziato che le risorse di competenza professionale ed economiche dedicate dal Sistema Sanitario Nazionale al problema della cirrosi e delle sue complicanze hanno determinato in Italia, Paese caratterizzato da una situazione epidemiologica molto grave per quanto riguarda la prevalenza dell'infezione cronica da virus HBV ed HCV, una minore mortalità complessiva per cirrosi rispetto ad altri Paesi europei (come ad esempio Francia e Germania).

Le aziende che operano nell'ambito della produzione di emoderivati ritengono che la disponibilità di albumina umana costituisca una risorsa terapeutica importante per medici e pazienti e collaborano con il SSN per sostenere l'uso appropriato di questo farmaco.

Bibliografia

> 1 European Association for the Study of the Liver (EASL) – The burden of liver disease in Europe – 2013 - http://www.easl.eu/_eu-policy/eu-literature-review

