

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA**

TESI DI LAUREA

ANALISI DELLE PRESCRIZIONI E VERIFICA DELL'UTILIZZO DI  
ALBUMINA UMANA PRESSO UN PRESIDIO OSPEDALIERO

Relatore: Chiar.ma Prof. Giorgia Miolo

Correlatore  
Dott. Marco Gambera

Candidata Silvia Morati

Anno Accademico 2023-2024

## Indice

<b>1.1. INTRODUZIONE: DEFINIZIONE E STRUTTURA .....</b>	<b>3</b>
<b>1.2 CLASSIFICAZIONE ALBUMINA .....</b>	<b>4</b>
<b>1.3 L'UTILIZZO DELL'ALBUMINA .....</b>	<b>9</b>
<b>1.4 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE: .....</b>	<b>11</b>
<b>1.5. CONSERVAZIONE .....</b>	<b>14</b>
<b>1.6. METODO DI SOMMINISTRAZIONE .....</b>	<b>14</b>
<b>2. INDICAZIONI DELL'ALBUMINA .....</b>	<b>15</b>
<b>2.1. LE INDICAZIONI APPROPRIATE SECONDO EVIDENZE CLINICHE ED AIFA .....</b>	<b>15</b>
<b>2.2. LE INDICAZIONI OCCASIONALMENTE APPROPRIATE.....</b>	<b>20</b>
<b>2.3. GLI USI INAPPROPRIATI.....</b>	<b>22</b>
<b>2.5. CALCOLO DEL DOSAGGIO TERAPEUTICO .....</b>	<b>23</b>
<b>3. CONTROVERSIE STORICHE SULL'USO APPROPRIATO DELL'ALBUMINA.....</b>	<b>24</b>
<b>4. MODALITÀ DI DISTRIBUZIONE DELL'ALBUMINA.....</b>	<b>27</b>
<b>5. EMOVIGILANZA E FARMACOVIGILANZA.....</b>	<b>29</b>
<b>5.1. EFFETTI INDESIDERATI LEGATI ALLA SOMMINISTRAZIONE DI ALBUMINA.....</b>	<b>31</b>
<b>6. FINALITÀ DELLA RICERCA ATTRAVERSO L'ANALISI DELLE PRESCRIZIONI DI ALBUMINA: .....</b>	<b>33</b>
<b>IL RUOLO DEL FARMACISTA SUL CORRETTO UTILIZZO DELL'ALBUMINA UMANA .....</b>	<b>33</b>
<b>6.1. LA STRUTTURA OSPITANTE PER LA DURATA DELLO STUDIO: .....</b>	<b>33</b>
<b>6.2. MATERIALI E METODI .....</b>	<b>35</b>
6.2.1. MATERIALI UTILIZZATI PER LO STUDIO .....	35
6.2.2. CRITERI DI INCLUSIVITÀ E ESCLUSIVITÀ .....	38
<b>6.3. METODI UTILIZZATI:.....</b>	<b>38</b>
<b>6.4. ANALISI STATISTICA NELL'INTERVALLO CONSIDERATO DELLA RICERCA: .....</b>	<b>40</b>
<b>6.5. RISULTATI DELLA RICERCA.....</b>	<b>44</b>
6.5.1. CONSUMO DI ALBUMINA PER PATOLOGIA E PER VALORI DI ALBUMINEMIA. ....	45
6.5.2. CONFRONTO DEL CONSUMO DI ALBUMINA TRA L'ANNO DELLO STUDIO E L'ANNO PRECEDENTE.....	50
6.5.4. ANALISI DEI DATI CLINICI DEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON ALBUMINA .....	59
6.5.5. CONFRONTO DI SPESA TRA I DUE SEMESTRI .....	65
<b>7. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....</b>	<b>68</b>
<b>8. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>70</b>

## 1. ALBUMINA

### 1.1. INTRODUZIONE: DEFINIZIONE E STRUTTURA

L'albumina è la proteina più abbondante nel sangue del corpo umano, ne rappresenta il 50-60% del totale (3,5 – 5 g/dl).

Essa è sintetizzata dal fegato.

È una piccola proteina globulare (peso molecolare: 66,5 kDa) composta da una singola catena di 585 aminoacidi e presenta diverse caratteristiche strutturali <sup>1</sup>:

è organizzata in tre domini omologhi ripetuti (I, II, III) ciascuno dei quali diviso in due sotto-domini specifici.

È costituita da 35 residui di cisteina di cui 34, sono coinvolti nella formazione di ponti disolfuro interni che stabilizzano la conformazione spaziale della molecola.

La cisteina in posizione 34 (Cys-34) rimane libera in forma ridotta.

Presenza di gruppi ionizzabili anionici sono responsabili di una carica netta negativa.

Numerosi gruppi imidazolici dell'istidina rendono la molecola un tampone (ovvero con capacità di cedere o legare H<sup>+</sup> in base ai valori di pH) dello spazio extra-vascolare. <sup>2</sup>

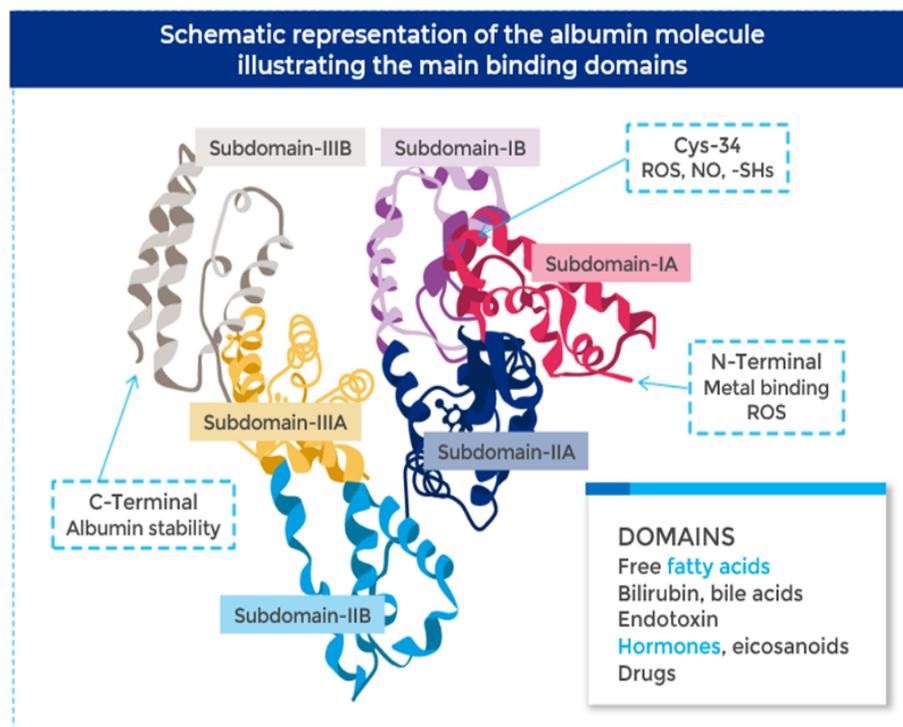


Figura 1 – rappresentazione schematica della molecola di albumina umana con i differenti sottodomini caratteristici <sup>3</sup>

## **1.2 CLASSIFICAZIONE ALBUMINA**

### **ALBUMINA COME FARMACO**

L'albumina oltre che una proteina endogena è registrata come specialità medicinale, il cui principio attivo è l'albumina umana.

Essa è appartenente al gruppo farmaco-terapeutico nella categoria dei succedanei del sangue e frazioni proteiche plasmatiche con Codice ATC: B05AA01.

### **CODICE ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)**

Il Sistema di classificazione Anatomico Terapeutico e Chimico, è il sistema di codifica utilizzato per la classificazione sistematica dei farmaci ed è stato creato e mantenuto dal Centro Collaboratore dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.<sup>4</sup>

La classificazione è di tipo alfanumerica e comprende 5 livelli;

il primo livello è composto da 14 gruppi anatomico-farmacologici principali contraddistinto da una lettera dell'alfabeto; ogni gruppo si divide a sua volta in gruppi anatomici e farmacologici di secondo livello.

Il secondo livello è indicato con un numero di 2 cifre.

Il terzo e quarto livello sono formati da sottogruppi chimici, farmacologici o terapeutici; entrambi caratterizzati da una lettera.

Il quinto invece considera solo le sostanze chimiche ed è identificato da un numero a due cifre.<sup>5</sup>

### **CRITERI E CARATTERISTICHE**

I farmaci inclusi in questa codifica sono classificati in base alla loro principale indicazione terapeutica.

Diversi prodotti farmaceutici contenenti lo stesso principio attivo possono ricevere lo stesso codice ATC a parità di formulazione (dose, forma farmaceutica).

Se esistono più formulazioni con indicazioni diverse tra loro, al farmaco può essere assegnato più di un codice ATC.<sup>6</sup>

A - APPARATO GASTROINTESTINALE E METABOLISMO

B- SANGUE E ORGANI EMOPOIETICI

C- SISTEMA CARDIOVASCOLARE

D- DERMATOLOGICI

G - SISTEMA GENITO-URINARIO E ORMONI SESSUALI

H - PREPARATI ORMONALI SISTEMICI, ESCLUSI ORMONI SESSUALI E INSULINE

J- ANTINFETTIVI GENERALI PER USO SISTEMICO

L- FARMACI ANTINEOPLASTICI E IMMUNOMODULATORI

M- SISTEMA MUSCOLO-SCHELETRICO

N- SISTEMA NERVOSO

P- FARMACI ANTIPARASSITARI, INSETTICIDI E REPELLENTI

R- SISTEMA RESPIRATORIO

S - ORGANI DI SENSO

V- VARI

L'albumina appartiene alla categoria degli emoderivati.

Gli emoderivati sono dei medicinali prodotti dal sangue o dal plasma umano provenienti da donazioni volontarie e attraverso processi di lavorazione industriale. In Italia, il Centro Nazionale Sangue, su mandato del Ministero della Salute, svolge funzioni di coordinamento e controllo tecnico-scientifico del sistema trasfusionale nazionale.

I requisiti e i criteri previsti per la raccolta e il controllo del sangue umano e dei suoi componenti destinati alla produzione farmaceutica di emoderivati sono equivalenti a quelli previsti sia per il sangue sia per gli emocomponenti destinati alla trasfusione. Come tutti gli altri medicinali, gli emoderivati, per essere commercializzati in Italia devono ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) rilasciata da AIFA solamente dopo una valutazione scientifica dei requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale.

Inoltre trattandosi di medicinali di derivazione biologica, i processi produttivi prevedono ulteriori fasi di lavorazione e controllo in modo da ottenere una garanzia della sicurezza ancora più ampia di questi prodotti.

Le aziende autorizzate alla formulazione di emoderivati per l'attività di importazione/esportazione del sangue e dei suoi componenti sono obbligate, nel rispetto della normativa vigente, alla preventiva autorizzazione da parte dell'AIFA (ai sensi dell'art.5 e 10 DM 2 dicembre 2016 e SMI) o alla presentazione di notifica alla stessa (ai sensi dell'art.4 e 6 DM 2 dicembre 2016 e SMI).<sup>7</sup>

### **L'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco)**

L'AIFA (Agenzia italiana del farmaco) è un ente pubblico che opera sotto la direzione del Ministero della Salute.

Il suo ruolo è quello di assicurare l'accesso ai medicinali e il suo impiego adeguato e sicuro, oltre che a garantire un accesso rapido ai farmaci innovativi e per malattie rare e cerca di semplificare le procedure di registrazione del medicinale.

Unitamente all'Agenzia Europea dei medicinali (EMA) e altri enti internazionali agisce dal punto di vista di ricerca e sviluppo.<sup>8</sup>

Al momento dell'immissione sul mercato un farmaco, oltre che essere codificato con ATC, viene identificato con l'AIC.

## **AIC (Autorizzazione all'immissione in Commercio)**

Come affermato in precedenza, per essere commercializzato in Italia un medicinale deve aver ottenuto il rilascio dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) da parte dell'AIFA o dell'EMA. <sup>8</sup>

L'AIC viene rilasciata solo in seguito a una valutazione scientifica dei requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale.

Per ottenere l'AIC è obbligatorio presentare una domanda costituita da un dossier che contiene informazioni riguardanti aspetti chimico-farmaceutici, tossicologici, studi preclinici e clinici, strutturato secondo un formato standardizzato (CTD - documento tecnico comune).

I dati e gli studi presentati a supporto della domanda di AIC devono essere conformi a orientamenti e linee guida definiti a livello europeo.

Le procedure autorizzative del medicinale previste dalla normativa europea sono:

- procedura nazionale
- procedura di mutuo riconoscimento e procedura decentrata
- procedura centralizzata
- importazione parallela

Salvo casi specifici, l'AIC ha validità quinquennale rinnovabile per ulteriori cinque anni o indeterminatamente. <sup>9</sup>

In Italia, completate tutte le fasi di studio previste dalle sperimentazioni cliniche è necessario un ulteriore passaggio: occorre che l'AIFA conceda l'**Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)**.

Nessun medicinale può essere infatti commercializzato sul territorio italiano senza aver ottenuto un'autorizzazione dell'AIFA.

Con il supporto di un gruppo di esperti interni ed esterni e dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), su ciascun farmaco destinato ad essere immesso sul mercato italiano sono effettuate tutte le valutazioni necessarie (chimico-farmaceutiche, biologiche, farmaco-tossicologiche e cliniche) al fine di assicurare i requisiti di sicurezza ed efficacia. Vengono inoltre esaminati i risultati delle ricerche condotte dall'azienda produttrice del farmaco stesso.

Nel momento in cui l'**AIC** è concessa, questa diviene una sorta di documento d'identità del farmaco, poiché stabilisce:

- il nome del medicinale
- La sua composizione
- la descrizione del metodo di fabbricazione
- le indicazioni terapeutiche
- le controindicazioni e le reazioni avverse
- la posologia
- la forma farmaceutica
- il modo e la via di somministrazione
- le misure di precauzione e di sicurezza da adottare per la conservazione del medicinale e per la sua somministrazione ai pazienti
- il riassunto delle caratteristiche del prodotto
- un modello dell'imballaggio esterno
- il foglio illustrativo

- la valutazione dei rischi che il medicinale può comportare per l'ambiente<sup>5</sup>

Perciò, quando per un medicinale è stata rilasciata un'AIC, ogni successiva modifica nel dosaggio o nella forma farmaceutica, nella presentazione o nella via di somministrazione, comporta la richiesta di un'ulteriore autorizzazione.

Attualmente, in Italia, per l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio dei medicinali è prevista, oltre alla modalità di registrazione nazionale, che è stata sopra descritta, quella comunitaria. Quest'ultima prevede l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio dei medicinali secondo procedure che coinvolgono tutti i Paesi membri Unione europea (**procedura centralizzata**) o parte di essi (**procedura di mutuo riconoscimento e decentrata**).<sup>10</sup>

## PROCEDURA CENTRALIZZATA

Nella procedura centralizzata è previsto che l'EMA (l'Agenzia Europea per i Medicinali, in inglese European Medicines Agency) attraverso il suo Comitato per i Medicinali per uso umano (Committee for Human Medicinal Products o CHMP) effettui una valutazione scientifica della documentazione presentata dal richiedente ed emani una Opinione trasmessa alla Commissione Europea. Quest'ultima emana una decisione che assume carattere vincolante per tutti gli Stati membri.<sup>11</sup>

Questo tipo di processo è obbligatorio per tutti i medicinali derivati da procedimenti biotecnologici, per i farmaci orfani, i farmaci antitumorali, i farmaci per il trattamento delle malattie neuro-degenerative, i farmaci antidiabetici ed i farmaci per il trattamento della sindrome da HIV.

È facoltativa per altre categorie di medicinali, ad esempio:

per quelli con un'indicazione nuova e che costituiscono un'innovazione, i nuovi medicinali derivati dal sangue o dal plasma umano, o quelli che contengono una nuova sostanza attiva la cui utilizzazione in una specialità medicinale non era autorizzata da nessuno Stato membro al primo gennaio 1995.

## PROCEDURA DI MUTUO RICONOSCIMENTO

La procedura europea di **mutuo riconoscimento** si basa sul principio del mutuo riconoscimento di un'Autorizzazione all'Immissione in Commercio nazionale da parte di altri Stati membri della CE.<sup>12</sup>

L'AIC di un medicinale è rilasciata in un Paese dell'Unione europea da un organismo nazionale competente (l'AIFA nel caso dell'Italia), su richiesta di un'azienda farmaceutica interessata. L'azienda può, altresì, richiedere l'estensione di tale autorizzazione alle Agenzie regolatorie di uno o più stati della CE, sulla base della stessa documentazione presentata nello Stato che per primo ha autorizzato il farmaco. Tale Stato è detto "di riferimento" (Reference Member State o RMS), in quanto ha predisposto il rapporto di valutazione scientifica che sarà sottoposto ad accettazione da parte degli altri paesi dell'UE. I Paesi in cui viene richiesta l'estensione dell'autorizzazione sono denominati Paesi Interessati (Concerned Member States).

Uno Stato membro interessato può sollevare obiezioni qualora ritenga vi siano fondati motivi per supporre che l'AIC di un determinato medicinale possa costituire un rischio per la salute pubblica.

Diversamente dalla procedura di mutuo riconoscimento, con l'AIC **decentrata** il medicinale non deve essere preventivamente autorizzato in uno Stato membro per poi avere l'estensione dell'autorizzazione ad altri paesi della CEE;

la richiesta viene presentata contemporaneamente nello Stato di riferimento e in uno o più Paesi della CE. Il carattere vincolante delle procedure autorizzative comunitarie è limitato alla registrazione del farmaco e non riguarda la rimborsabilità, materia delle singole autorità nazionali.<sup>10</sup>

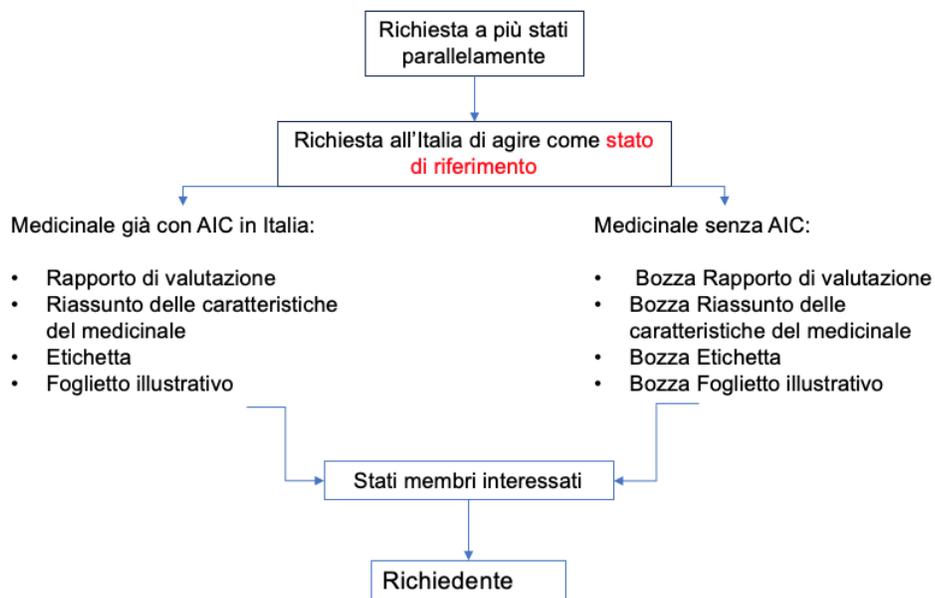


Figura 2 – Schema della procedura di mutuo riconoscimento (art. 42)



Figura 3 – schematizzazione della procedura di AIC decentrata

### 1.3 L'UTILIZZO DELL'ALBUMINA

Le evidenze scientifiche degli ultimi decenni hanno dimostrato che l'albumina è provvista di una serie di funzioni clinicamente rilevanti.

Queste principali funzioni sono:

- mantenimento della pressione oncotica del plasma circolante, ovvero la pressione osmotica che regola gli scambi di liquidi con i tessuti periferici e mantiene la normale distribuzione dell'acqua nell'organismo.<sup>13</sup>
- agire come antiossidante mediante i gruppi sulfidrilici in qualità di "scavenger" di specie reattive dell'ossigeno e dell'ossido nitrico.<sup>13</sup> Questa funzione è resa possibile anche dalla presenza dell'N-terminale, capace di legare ioni metallici tra cui: rame, cobalto, nichel, zinco e ferro. Per cui viene a meno la catalizzazione di alcune reazioni chimiche legate alla formazione di radicali liberi.<sup>14</sup>
- agire da potente agente tamponante di pH a livello plasmatico con l'aiuto dei residui imidazolici dell'istidina rendendo la molecola in grado di donare cariche positive in caso di alcalosi e cariche negative in caso di acidosi<sup>14</sup>
- trasportare numerose sostanze endogene come ad esempio bilirubina, enzimi, eme, pigmenti, ormoni steroidei, acidi grassi liberi, ormoni tiroidei tiroxina e vitamine.<sup>15</sup>
- agire da antitrombotico; essendo l'albumina in grado di legare l'ossido nitrico a livello principalmente del sito Cys- 34 prolungando l'effetto antiaggregante sulle piastrine.<sup>13</sup>
- trasportare sostanze esogene come farmaci, e ioni (ad esempio il calcio) a tutto l'organismo. Questo avviene grazie a i principali domini in grado di ripiegarsi in sacche idrofobe e diventare capaci di aprirsi e chiudersi ospitando anioni insolubili. Inoltre con la presenza di cationi sulla superficie della molecola consente la formazione di legami ionici.<sup>14</sup>

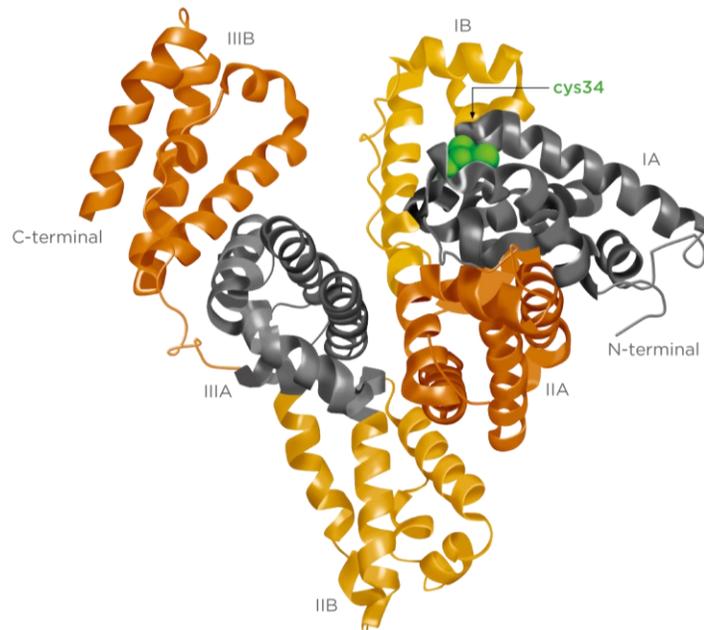


Figura 4 – struttura 3D albumina umana con i relativi domini. <sup>16</sup>

La molecola dell'albumina è carica negativamente esattamente come la carica della membrana del glomerulo renale;  
perciò la repulsione elettrostatica che si genera, impedisce il passaggio dell'albumina nell'urina.  
Nelle sindromi nefrosiche questa proprietà viene persa e si nota di conseguenza la comparsa di albumina nelle urine del paziente. Per questo, è considerata un importante marcatore di disfunzioni renali.

I valori di albumina misurati mediante appunto prelievo venoso e analizzati in laboratorio variano da un range per l'uomo 3,5 e 5,5 g/dl nel sangue dove rappresenta un marcatore altamente sensibile per lo stato di nutrizione del paziente.<sup>17</sup>

Ma come precedentemente espresso si può rilevare anche mediante analisi delle urine, nel quale la sua eventuale presenza è indice precoce di danno renale.

## 1.4 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE:

### PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE

In condizioni fisiologiche, il fegato sintetizza all'incirca 10 - 15 grammi di albumina al giorno.

Fattori ormonali, quali: insulina, cortisolo, ormone della crescita (GH), assunzione di aminoacidi e bassa pressione colloidale osmotica stimolano la produzione della proteina.

Al contrario, mediatori pro- infiammatori come citochine (interleuchina 6 e il fattore di necrosi tumorale alfa) svolgono un'azione inibitoria.<sup>14</sup>

In condizioni normali, l'emivita media dell'albumina endogena è di circa 19 giorni.<sup>15</sup>

Mentre l'albumina emoderivata rimane in circolo con l'emivita circolatoria pari a 16-18 ore.<sup>15</sup>

La metabolizzazione è prevalentemente intracellulare, ad opera di proteasi lisosomiali.<sup>15</sup>

I meccanismi di degradazione sono ancor oggi poco noti, ma si ritiene avvenga principalmente attraverso la pelle, muscoli, fegato, reni ed una minima parte viene rilasciata nel tratto gastrointestinale.<sup>18</sup>

### PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE

In condizioni fisiologiche, il volume totale di albumina sostituibile è di 4-5 g/kg di peso corporeo, di cui il 40-45% è presente nello spazio intravascolare ed il 55-60% in quello extravascolare.<sup>15</sup>

La cinetica dell'albumina può essere alterata attraverso l'aumento della permeabilità dei capillari.

Contestualmente si può verificare una distribuzione anomala dopo ustioni gravi o durante lo shock settico.<sup>15</sup>

L'equilibrio tra la sintesi ed il catabolismo è normalmente ottenuto tramite un meccanismo di feed-back.

Nei soggetti in salute, meno del 10% dell'albumina infusa lascia il compartimento intravascolare durante le due ore successive all'infusione.

Si possono avere variazioni individuali considerevoli per quanto riguarda l'effetto sul volume plasmatico.

In alcuni pazienti il volume plasmatico può aumentare per alcune ore.<sup>15</sup>

L'albumina sierica contiene gruppi tiolici che eliminano le specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto conferendo a tale sostanza proprietà antiossidanti.

Un ulteriore effetto protettivo sullo stress ossidativo è dato dal fatto che la albumina riesca a trasportare bilirubina e ossido nitrico.<sup>19</sup>

Tuttavia, nei pazienti in condizioni critiche, l'albumina può fuoriuscire dallo spazio intravascolare in quantità rilevante, ad una velocità non prevedibile.

## **FLUIDOTERAPIA: UTILIZZO DI CRISTALLOIDI E COLLOIDI**

la differenza tra cristalloidi e colloidi.

La fluidoterapia è un mezzo utilizzato per reintegrare delle perdite volemiche all'interno dell'organismo e per ripristinare gli equilibri acido-base e correggere i disturbi elettrolitici. <sup>14</sup>

### **a) CRISTALLOIDI**

sono soluzioni elettrolitiche formate da piccole molecole capaci di attraversare la maggior parte di membrane semipermeabili biologiche.

In grado inoltre di inserirsi con facilità negli spazi extracellulari.

Alcuni esempi di cristalloidi più comunemente usati sono le preparazioni in glucosio al 5% e in soluzioni saline al 0,9%.

Di minor utilizzo sono soluzioni in Ringer lattato o acetato, elettrolitiche.

Il loro impiego, molto spesso, si ha nel ripristino o nel mantenimento della volemia e come veicolo di somministrazione di farmaci. <sup>14</sup>

Se somministrati in maniera continuativa ad un paziente critico, i cristalloidi avranno una propensione alla diffusione fuori dallo spazio vascolare. <sup>14</sup>

Il Ringer lattato è una soluzione leggermente ipotonica con minimi effetti sul pH. È considerato un cristalloide bilanciato in quanto sono presenti anioni organici (lattato) ed inoltre è dotato di una bassa concentrazione di ioni cloro. <sup>14</sup>

Il Lattato è presente nella miscela solo come isomero destrogiro o un mix tra destro e levo giro.

### **b) COLLOIDI**

sono miscele intermedie tra le soluzioni e le dispersioni, dove si trovano molecole grandi e pesanti che non essendo capaci di attraversare la maggior parte delle membrane sono ridotte in uno stato finemente disperso.

Si utilizzano per aumentare la pressione oncotica e il volume plasmatico richiamando acqua nello spazio extracellulare. <sup>14</sup>

i colloidati attualmente in commercio sono di due tipi:

- colloidati non proteici (artificiali o sintetici)
- colloidati naturali (albumina umana e plasma)

### **COLLOIDI ARTIFICIALI**

Queste formulazioni sono tutte composte da sostanze come destrano, gelatine ed amidi.

La scelta di una preparazione di una di queste materie prime varia in base alla volontà di espandere il volume del plasma (secondo la pressione colloidale-oncotica COP), alle condizioni del paziente, alle controindicazioni, agli effetti collaterali ed alle linee guida di prescrizione e indicazioni nei diversi stati. <sup>14</sup>

#### **Destrani**

sono polisaccaridi ad alto peso molecolare composti da residui di glucosio con capacità di esercitare una COP pari a 40 mmHg.

Questo tipo di formulazione ha un rischio intermedio di incorrere a gravi effetti collaterali come:

edema polmonare, shock anafilattico, sovraccarico di volume, sanguinamento spontaneo e insufficienza renale.

Sono sostanze controindicate a pazienti diabetici e nefropatici. Ad oggi non sono soluzioni utilizzate normalmente nella pratica clinica in Italia.<sup>14</sup>

### **Gelatine**

sono soluzioni di polipeptidi ottenuti per idrolisi del collagene animale (bovino).

stimolano un'espansione COP limitata con breve durata d'azione a causa della sua rapida eliminazione renale e mediante proteasi del sistema reticolo endoteliale.

I rischi legati all'utilizzo di queste formulazioni sono reazioni allergiche, possibili sanguinamenti e insufficienze renali.<sup>14</sup>

### **Amidi**

Polisaccaridi complessi di vari tipi suddivisi in base alla provenienza (mais o patata) e in base alla struttura (Peso molecolare, numero di sostituzioni o rapporto C2/C6).

Essendo sostanze estranee all'organismo non vengono metabolizzate e quindi si accumulano nelle cellule. Per questo motivo possono dar luogo a effetti avversi di una certa importanza come insufficienza renale, sanguinamento, danno epatico, reazioni allergiche e prurito.

L'amido idrossietilico infatti andrebbe utilizzato solo nelle fasi iniziali di rianimazione o di reintegro volemico.

Per cercare di ridurre tali effetti si è cercato di modificare le formulazioni classiche, variando la dimensione della molecola, il numero di sostituzioni o il rapporto di C2/C6.

L'amido idrossietilico è il colloide sintetico più noto e studiato con una COP di 30 mmHg.<sup>15</sup>

### **COLLOIDI NATURALI**

Ad oggi sono registrate preparazioni al 5% (a bassa concentrazione) capaci di esercitare una COP 20 mmHg, 20% e 25% di albumina (ad alta concentrazione) in grado di dare una COP di 70 mmHg.

Tutte le preparazioni contengono 130-160 mEq di sodio per litro.<sup>20</sup>

Si tratta di una soluzione per infusione.

L'albumina attualmente in uso presso La Casa di cura Pederzoli è "Albumina Grifols 200 g/l".

Essa è una soluzione iper-oncotica rispetto al plasma normale. Per "iper-oncotica", si intende, soluzione con effetto osmotico superiore a quella del plasma.<sup>18</sup>

All'interno di ogni flacone da 50 ml sono presenti 10 g di albumina umana.

L'aspetto della preparazione si presenta come un liquido limpido e leggermente viscoso, quasi incolore, giallo, ambra o verde.

la sua composizione è la seguente<sup>18</sup>:

- Sodio Cloruro (q.b. ione sodio) 0,145 mmol
- Sodio caprilato 0,016 mmol
- Sodio N-acetil triptofano 0,016 mmol
- Acqua per preparazioni iniettabili q.b. 1 ml

## **1.5. CONSERVAZIONE**

Il periodo di validità del prodotto considerato integro è di 3 anni.

Il flacone di vetro si conserva ad una temperatura inferiore a 30 °C a riparo dalla luce.

Non congelare.

Una volta che il contenitore per l'infusione è stato aperto il contenuto deve essere usato immediatamente.

<sup>18</sup>

## **1.6. METODO DI SOMMINISTRAZIONE**

L'albumina umana deve essere somministrata per via endovenosa, direttamente o diluita con una soluzione isotonica come glucosio al 5% o cloruro di sodio allo 0,9%.

Può essere infusa indipendentemente dal gruppo sanguigno del ricevente.

Miscelare con la soluzione elettrolitica in condizioni asettiche.

Oltre ai diluenti raccomandati, l'albumina umana non deve essere miscelata con altri medicinali, sangue intero e concentrati di emazie.

Inoltre le soluzioni di albumina non devono essere diluite con acqua per preparazioni iniettabili poiché questo può causare emolisi nei pazienti.

Se devono essere somministrate dosi elevate, il prodotto deve essere portato a temperatura ambiente o a temperatura corporea prima dell'uso.

La velocità di infusione dipende dalle circostanze e dalle condizioni individuali.

La dose richiesta dipende dal peso del paziente, dalla gravità del trauma o della malattia e dalla continua perdita di liquidi corporei e proteine. <sup>18</sup>

Si deve eseguire un regolare monitoraggio dei parametri emodinamici durante la somministrazione di albumina umana, quali:

- pressione arteriosa e frequenza cardiaca
- pressione venosa centrale
- pressione di incuneamento nell'arteria polmonare
- produzione di urina
- elettroliti
- ematocrito/emoglobina

## 2. INDICAZIONI DELL'ALBUMINA

L'albumina umana è una tipologia di farmaco impiegato in un campo ristretto di condizioni, per questo si è cercato di dare negli anni una linea guida basata su rilevazioni scientifiche accreditate.

Un'altra motivazione nel fornire una linea guida di utilizzo è quella di dare al paziente una garanzia di uso adeguato di tale sostanza al fine di arginare gli usi irrazionali.

### 2.1. LE INDICAZIONI APPROPRIATE SECONDO EVIDENZE CLINICHE ED AIFA

L'impiego dell'albumina, sulla base delle evidenze cliniche, è indicato in condizioni acute e alcune condizioni croniche caratterizzate da ipoalbuminemia.

La prescrivibilità del farmaco a carico del SSN, grazie alla diagnosi e al piano terapeutico, si basa su limitati requisiti stabiliti dalla NOTA AIFA n. 15 2006/2007.

All'interno della sopracitata nota le indicazioni appropriate di albumina umana sono:

- Paracentesi educativa a largo volume nella cirrosi epatica
- In caso di grave ritenzione idrosalina nella cirrosi ascitica, nella sindrome nefrosica o nelle sindromi di malassorbimento (es. intestino corto post-chirurgico o da proteino-disperzione) non responsiva a un trattamento diuretico appropriato in particolar modo se associata ad ipoalbuminemia o segni clinici di ipovolemia;<sup>21</sup>

#### Cirrosi epatica avanzata (ascitica)

La cirrosi epatica è la patologia principalmente trattata attraverso questo tipo di terapia.

È definita come lo sviluppo istologico di noduli rigenerativi circondati da bande fibrose in risposta al danno epatico cronico che porta all'ipertensione portale e alla malattia epatica allo stadio terminale.

L'eziologia di questa patologia deriva da infezioni virali croniche, malattie epatiche correlate e non alcoliche e malattie ereditarie.

La cirrosi è caratterizzata inizialmente da cirrosi epatica compensata, ovvero un intervallo di tempo nel quale la malattia è associata a una funzionalità epatica normale o quasi.

A seguire si può osservare una fase di cirrosi scompensata caratterizzata da disfunzione epatica con sintomi quali ittero, ascite, encefalopatia epatica ed emorragia varicosa.

L'integrazione di albumina umana risulta vantaggiosa nei casi in cui si verificano cambiamenti quantitativi, qualitativi e funzionali di tale sostanza man mano che la malattia epatica progredisce.<sup>22</sup>

Nella cirrosi avanzata la rottura dell'architettura epatica porta all'ipertensione portale, che riduce il flusso sanguigno portale.

Per compensare di fatto le concentrazioni di fattori vasodilatatori (es. monossido di carbonio, ossido nitrico) aumentano e la reattività ai vasodilatatori diminuisce causando appunto la vasodilatazione primaria della circolazione arteriosa splancnica.

Il sangue dunque si accumula a livello della circolazione splancnica causando ascite e ipovolemia.

L'ipovolemia si caratterizza con sintomi, quali:

sonnolenza, apatia, stato di confusione generalizzata, agitazione e apprensione, piloerezione, cute fredda e sudata, di colorito pallido oppure cianotica, polso debole e frequente, riduzione della pressione arteriosa ipotensione arteriosa, sensazione di immediato svenimento o difficoltà ad alzarsi dalla posizione seduta, aumento della frequenza respiratoria.

Per quanto riguarda l'ascite, con la diminuzione del flusso sanguigno renale si sviluppa una ritenzione renale di sodio e acqua con conseguente espansione del volume plasmatico.<sup>22</sup>

L'infusione di albumina umana è indicata solo quando il valore ematico dell'albumina è inferiore a 20 g/l e quando i pazienti non sono responsivi alla terapia diuretica.

### **Plasma Exchange**

Si tratta di processo di sostituzione del plasma dal paziente con plasma del donatore o di albumina.

Il suo obiettivo è quello di estrarre autoanticorpi o immunoglobuline responsabili di una determinata patologia a carico del paziente.

I metodi attualmente utilizzati sono quelli di:

- centrifugazione a flusso continuo. Esso consiste nell'applicazione di due accessi venosi, uno per il prelievo del sangue e uno per l'infusione del plasma nuovo.
- Centrifugazione a flusso discontinuo. Si prelevano circa 300 ml di sangue, successivamente alla centrifugazione si ottiene il plasma separato dalla parte corpuscolare e quest'ultima verrà poi reinfusa.
- Filtrazione del plasma. In questo caso si attua attraverso l'utilizzo di una macchina nel quale il plasma viene filtrato.

Il metodo della plasmaferesi viene ripetuta ogni 24 ore circa, l'intera operazione avviene in 3-4 ore.

Il trattamento con albumina è appropriato solo nella seconda fase di scambio di grandi volumi di plasma superiori a 20 ml/Kg in seduta unica o 20 ml/Kg/settimana.<sup>23</sup>

### **Paracentesi Evacuativa**

Consiste in una procedura considerata la più efficace e rapido per rimuovere l'ascite.

I motivi per cui può essere necessario rimuovere il liquido ascitico dall'addome sono molteplici come la volontà di ridurre il volume e la pressione all'interno dell'addome che causa difficoltà nella respirazione e dolore addominale.

Si predilige infusione di albumina come prima scelta in pazienti cirrotici dopo paracentesi di grandi volumi di liquido ascitico.

Infatti questa procedura medica di asportazione tramite la puntura dell'addome del paziente andrebbe a causare una disfunzione circolatoria, andando a peggiorare la condizione di ipovolemia<sup>23</sup>

La dose raccomandata di albumina umana è di 5 g per ogni litro di liquido ascitico estratto e con volumi di liquido ascitico superiori a 5 litri.<sup>24</sup>



Figura 5 – dimostrazione della procedura di paracentesi.<sup>25</sup>



Figura 6 - Modalità di una paracentesi addominale.<sup>26</sup>

### **Peritonite batterica spontanea (SPB)**

Rappresenta un'infezione batterica sostenuta a livello dell'addome nel liquido ascitico.

Solitamente è una condizione considerata una complicanza nel paziente cirrotico scompensato.

Circa il 70% dei casi i batteri responsabili sono Escherichia Coli e Klebsiella Pneumoniae.

Il trattamento antibiotico va iniziato appena possibile, sempre successivo a una paracentesi diagnostica.

Attualmente l'antibiotico di prima scelta è rappresentato dal principio attivo Cefotaxima (antibiotico beta lattamico ad ampio spettro).

È importante associare alla terapia antibiotica la somministrazione di albumina per prevenire significativamente i problemi renali.

Secondo una metanalisi svoltasi tra vari ospedali in Spagna<sup>27</sup> si è infatti rilevato che in una totalità di 129 pazienti affetti da SPB, la compromissione renale si è sviluppata in 21 pazienti nel gruppo trattato solamente con cefotaxime, mentre nel gruppo trattato con albumina e l'antibiotico ha osservato lo sviluppo di insufficienza renale in 6 pazienti.

Ad avvalorare la tesi sulla funzione positiva dell'utilizzo dell'albumina umana sinergicamente all'antibiotico in questione, si deve focalizzare l'attenzione sulla riduzione di mortalità intraospedaliera;

Nel gruppo di pazienti trattati con cefotaxime corrispondeva a una mortalità del 29% contro al 10% nel caso della doppia terapia.

Il ruolo dell'albumina si ipotizza sia legato al mantenimento dell'effettivo volume di sangue arterioso e alla successiva attivazione dei sistemi vasocostrittori che si pongono in contrasto con la vasodilatazione renale.

### **Sindromi da iponutrizione o malnutrizione**

La sindrome da iponutrizione si manifesta genericamente quando il paziente in questione segue una dieta inadeguata protratta nel tempo e quindi manifesta un ridotto apporto di nutrienti per il fabbisogno dell'organismo.

Nella malnutrizione si osserva un calo dell'appetito, una compromissione della digestione, assorbimento e metabolismo dei nutrienti.

Quando si osserva la presenza di albuminemia inferiore a 2.0 g/dl, diarrea imponente superiore a 2 L/die e diarrea non domabile con diete alimentari la scelta più saggia è quella di fare un'infusione di albumina umana per andare a riportare i valori a quelli fisiologici.<sup>23</sup>

## LE NOTE AIFA

Le NOTE AIFA sono uno strumento che aiuta a definire le indicazioni terapeutiche rimborsabili a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

Infatti ha la caratteristica di indirizzare l'attività prescrittiva dei medici sulla base delle evidenze presenti in letteratura scientifica senza interferire con la libertà prescrittiva del medico.

Le note sono introdotte all'interno di una prescrizione essenzialmente in tre casi:

1. Per i farmaci autorizzati per diverse indicazioni cliniche, di cui solo alcune per patologie di rilevanza;
2. Per i farmaci con lo scopo preventivo relativo a un rischio per il singolo o gruppi di popolazione;
3. Per farmaci con efficacia comprovata o per usi impropri.

Grazie all'introduzione delle Note a livello amministrativo e clinico si punta al raggiungimento di una migliore efficacia e una maggiore sicurezza d'uso.<sup>28</sup>

## PIANO TERAPEUTICO

Il Piano Terapeutico (PT), è uno strumento di competenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Esso permette di limitare l'uso a quei farmaci ritenuti essenziali per singola patologia e rimborsabili da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), inoltre di garantire al paziente la continuità terapeutica Ospedale-Territorio, indirizzando le scelte terapeutiche del medico verso molecole più efficaci e sperimentate.<sup>29</sup>

Ad oggi esistono diverse tipologie di PT, cartaceo o web based, gestiti da AIFA o dalle regioni, tutti con valenza limitata alla regione dell'assistito: il processo di dematerializzazione del PT tende a uniformare a livello nazionale le informazioni contenute nei diversi modelli e a permettere la mobilità degli assistiti tra regioni, argomento strettamente collegato a ciò che è già stato realizzato per la ricetta elettronica farmaceutica, parte integrante di tale processo di informatizzazione.

Tale innovazione ha consentito inoltre:

un ulteriore potenziamento nell'accuratezza e nella tempestività dei controlli richiesti da ciascun PT;

la semplificazione delle attività di gestione della documentazione da parte delle ASL, dei medici e dei farmacisti e degli assistiti;

la certificazione che nelle ricette prescritte ed erogate si faccia riferimento alla tipologia di farmaci e ai quantitativi previsti dallo specifico PT, evitando errori ed eventuali truffe e falsificazioni.<sup>29</sup>

I Piani Terapeutici (PT) sono utilizzati per i medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, vendibili al pubblico su prescrizione di specialisti all'interno di strutture sanitarie individuate dalle Regioni. Il nuovo modello dei PT *web based* è una raccolta dati all'interno della piattaforma web dei Registri AIFA che prevede l'inserimento delle seguenti schede: anagrafica del paziente, eleggibilità e dati clinici, Piano Terapeutico, rivalutazione stato di malattia, fine trattamento.<sup>30</sup>

## **2.2. LE INDICAZIONI OCCASIONALMENTE APPROPRIATE**

### **Shock emorragico**

È una situazione in cui il paziente ha una perdita di sangue extra-vasale importante e rapida che comporta una riduzione della totalità del volume ematico.

Questa condizione è dovuta principalmente a traumi, interventi chirurgici maggiori emorragie di varia origine.

L'alterazione di maggiore rilievo nello shock è rappresentato dalla ridotta perfusione agli organi vitali che potrebbe potenzialmente causare morte cellulare.

È considerata una situazione occasionalmente appropriata all'uso di albumina dove si prediligerebbe l'uso di soluzioni di cristalloidi.

Si associano i colloidi, in particolare quelli non proteici, quando non sono disponibili sangue o sue componenti.

L'albumina al 5% si utilizza solo quando la soluzione di cristalloidi è controindicata (ad esempio allattamento, gravidanza, periodo perinatale e prima infanzia, insufficienza epatica acuta e insufficienza renale di grado medio- elevata) o dove siano già stati impiegati a dosaggi massimi in assenza di una risposta clinica adeguata.<sup>23</sup>

### **Ustioni severe**

O anche dette "Ustioni di terzo grado".

Sono lesioni che interessano gli strati localizzati più in profondità della pelle fino ad intaccare muscoli, ossa e tessuto adiposo.

In questo caso può essere utile la somministrazione di elevate quantità di cristalloidi e di albumina in modo da ottenere un valore di proteine totali maggiori o uguali di 5,2 g/ml e un'albuminemia maggiore uguale a 2,5 g /dl.<sup>23</sup>

### **Interventi di chirurgia maggiore**

Si tratta di una procedura svolta in anestesia generale, all'interno di una sala operatoria svolta da un'equipe medica.

Comporta un'incisione dei tessuti posti in una delle principali cavità del corpo umano come torace, addome e cranio.

In questo caso è previsto un uso occasionalmente accettato, ad esempio in interventi di resezione epatica maggiore del 40% o grandi resezioni intestinali con un indice ematico di albumina inferiore a 2 g/dl.

In altri tipi di interventi, l'utilizzo di albumina nel post-operatorio è fortemente sconsigliato.<sup>23</sup>

## **Cardiochirurgia**

È un tipo di chirurgia che si basa su interventi al cuore o vasi sanguigni.

In questo tipo di contesto si tende a scegliere l'uso di soluzioni di cristalloidi come prima scelta.

Vengono associati colloidali non proteici quando si vuole evitare edemi nell'interstizio polmonare.

Albumina è indicata quando i sopracitati sono controindicati.<sup>23</sup>

## **Trapianto d'organo**

Il trapianto considerato maggiormente in questo contesto è il trapianto di fegato.

Questa procedura chirurgica permette la sostituzione di un fegato danneggiato o malato con un fegato sano donato da un paziente compatibile alla donazione.

Si svolge questa operazione in caso di grave compromissione di tale organo, ad esempio nel caso di cirrosi epatica, insufficienza epatica acuta o epatocarcinoma.

Al paziente in questo caso vengono infusi soluzioni di cristalloidi come prima scelta.

L'uso dell'albumina umana nel post-operatorio di un trapianto di fegato per il controllo di ascite ed edema periferico la si considera con: albuminemia inferiore a 2,5 g/dl, pressione nei capillari polmonari minore di 12 mmHg, ematocrito che supera 30%.<sup>23</sup>

## **Sindrome epatorenale**

La sindrome epatorenale è una forma di disfunzione renale che si riscontra tipicamente nella cirrosi epatica.<sup>31</sup>

Sono state recentemente definite due forme di sindrome epatorenale:

la forma acuta (GRS-AKI) in cui si manifesta un danno renale acuto e la forma cronica.<sup>31</sup>

Essendo un tipo di insufficienza renale funzionale a prognosi infausta, raggiungibile molto rapidamente in assenza di una terapia, si è studiata una strategia sinergica con la somministrazione di albumina e farmaci vasocostrittori (1g/Kg somministrato il primo giorno, poi 20-40 g/die per 5-15 giorni fino alla riduzione della creatinina sotto 1,5 mg/dl) si è dimostrata, in alcuni studi clinici, efficace nella maggior parte dei pazienti con questa sindrome.

Ovviamente va considerata la somministrazione quando l'albumina è inferiore a 2.0 g/dl, in pazienti con ipovolemia marcata, edema polmonare acuto e insufficienza renale.

Questo tipo di linea guida si è visto migliorare la sopravvivenza del paziente.<sup>32</sup>

### 2.3. GLI USI INAPPROPRIATI

Si esclude l'uso di albumina se sono presenti criteri come <sup>23</sup>:

- un valore ematico di albumina che supera i 2,5 g/dl, ad eccezione della presenza di ascite non responsive ai diuretici;
- Ipoalbuminemia cronica in assenza di edemi e/o ipotensione acuta;
- Cicatrizzazione delle ferite, non avendo alcun fondamento scientifico;
- Shock non emorragico: la prima scelta è la soluzione di cristalloidi. Tuttavia vengono associati i colloid non proteici quando non si notano effetti favorevoli dopo 2 litri di cristalloidi;
- Ascite responsive ai diuretici;
- Ustioni nelle prime 24 ore;
- Pancreatiti croniche e acute;
- Dialisi;
- Ischemia cerebrale infatti non è stata riconosciuta una reale efficacia nell'ischemia acuta o in caso di emorragia subaracnoidea. Per i pazienti con ematocrito elevato si predilige il trattamento con cristalloidi ipertonici in modo da ottenere ipervolemia e emo-diluzione.

## 2.5. CALCOLO DEL DOSAGGIO TERAPEUTICO

La dose necessaria per ottenere un valore di albumina uguale o maggiore di 2,5 g/dl si ha applicando le sottostanti formule<sup>33</sup>:

$$\text{Dose (g)} = [\text{albuminemia desiderata (2,5 g/dl)} - \text{albuminemia attuale (g/dl)}] \times [\text{vol. plasmatico (0,8)} \times \text{Kg}]$$

Attraverso questa formula si utilizza il valore isolato di albumina espresso in g/dl e si identifica come valore di albumina "soglia" 2,5 g/dl.

Vi è, oltremodo un'altra formula, la quale utilizza il valore delle proteine totali dove il valore ottimale di proteine totali si considera compreso tra 6-8 g ed è la seguente:

$$\text{Dose (g)} = [\text{prot. totali richieste} - \text{prot. totali effettive}] \times [(0,4) \times 2 \times \text{Kg}]$$

### 3. CONTROVERSIE STORICHE SULL'USO APPROPRIATO DELL'ALBUMINA

L'albumina è stata ed è tuttora oggetto di numerosi dibattiti.

Nel 1941, l'albumina è stata originariamente utilizzata come terapia per i militari americani ustionati o colpiti da emorragie e shock traumatici durante l'attacco a Pearl Harbour.<sup>34</sup>

La produzione di albumina in tempo di guerra fu intrapresa da alcune case farmaceutiche dell'epoca e quando ormai la guerra fu giunta a termine, le scorte dell'emoderivato erano in eccedenza tanto da metterle a disposizione di studi per una potenziale attività terapeutica ulteriore e per reintegrare l'ipoalbuminemia.

Fecero, di seguito, degli esperimenti andando a somministrare grandi volumi di albumina per promuovere la diuresi in pazienti con edema e ascite secondari alla sindrome nefrosica.

Queste indagini non fornirono risultati ottimistiche per il trattamento di queste condizioni cliniche.

Risultati più promettenti invece sono stati rilevati in uno studio condotto su neonati prematuri presso il Gallinger Municipal Hospital (Washington DC).

Lo studio era volto a promuovere l'aumento di peso e la mortalità e morbidità nei soggetti trattati.

Nonostante le numerose ricerche effettuate in quel periodo cercando di dare un'utilità terapeutica ben definita all'albumina, essa continuò ad essere utilizzata nella gestione di una vasta gamma di condizioni mediche e chirurgiche.<sup>34</sup>

Durante gli anni 90 sono state sviluppate delle analisi retrospettive in Italia riguardanti l'utilizzo dell'albumina.

In particolar modo si fa riferimento ad alcuni articoli presenti nel bollettino SIFO.

Nel primo studio effettuato negli anni 1993-1995 nell'Azienda universitaria policlinico di Napoli Federico II<sup>35</sup>, è stato elaborato e introdotto nella pratica clinica nel gennaio 1997 una nuova modulistica per la richiesta dell'albumina per ogni paziente.

Successivamente all'introduzione del modulo si è monitorato l'andamento dell'utilizzo dell'albumina.

Da questo progetto si è voluto mostrare una diminuzione del consumo dei flaconi (da 2700 flaconi a Gennaio 1997 passando a 2100 nel mese di Giugno).

Nel secondo studio si intende far emergere l'importanza della figura del farmacista in relazione al monitoraggio delle richieste di albumina pervenute al servizio di farmacia ospedaliera all'Asl 11 di Vercelli nel periodo 1999-2000.<sup>36</sup>

Da questo lavoro si evidenzia che nonostante fosse stato introdotto un modulo apposito per la gestione della somministrazione dell'albumina, esso veniva considerato come mero strumento burocratico e non uno strumento di indagine epidemiologica che permetta di valutare le effettive necessità di terapia.

Inoltre all'interno di questo lavoro si pone l'accento sulla necessità di inserire iniziative di informazione al fine di rendere più consapevole il personale sanitario sul razionale uso di una risorsa terapeutica non di facile reperibilità.

Nel 1998 una meta analisi pubblicata da Cochrane Injuries Group<sup>37</sup> mostra che la somministrazione di albumina era potenzialmente pericolosa per la vita del paziente, aumentando il rischio di mortalità al 14% avendola comparata con la somministrazione di cristalloidi.

In questo studio erano stati inclusi 30 studi clinici randomizzati redatti sulla gestione del paziente critico in caso di ipovolemie dati da traumi, chirurgia maggiore, ustioni e ipoproteinemie.

Esso suggeriva che ad ogni 17 pazienti trattati con albumina si verificava 1 decesso.

Attraverso questo studio si è ampliato l'interesse da parte delle agenzie di regolamentazione dei farmaci e dalle industrie di produzione di questi prodotti emoderivati.

Tuttavia la pubblicazione di questi risultati hanno indotto una drastica diminuzione dell'utilizzo di tale sostanza.

Le seguenti meta analisi hanno riportato delle opinioni contrastanti con quelle del sopraccitato studio.<sup>15</sup> Per dare luce alle controversie nate nel 1998, nel 2004 fu pubblicato uno studio che prendeva in considerazione il paziente critico ricoverato in terapia intensiva in una meta analisi randomizzata condotta in doppio cieco.

È il caso dello studio SAFE<sup>38</sup> che non ha evidenziato notevoli differenze nell'outcomes a 28 giorni tra l'uso di albumina umana e quella derivata da cristalloidi.

Dei 6.997 pazienti presi in considerazione in tale ricerca, 3.473 sono stati sottoposti a trattamento con albumina al 4%, mentre 3.460 soggetti è stato somministrata la soluzione salina.

Dai risultati, come già anticipato, non si riscontrano differenze significative nel numero medio di giorni trascorsi in terapia intensiva, in ospedale o giorni di terapia sostitutiva renale o di ventilazione meccanica. Questo studio randomizzato in doppio cieco, quindi non supporta i risultati della meta-analisi del Cochrane Injuries Group.

Spostandoci in Italia, nel 2004, al Servizio di Farmacia di Vercelli<sup>39</sup> è continuata l'indagine iniziata nel 1999. Si è andati a osservare l'appropriatezza dell'uso di albumina nella pratica ospedaliera ed extraospedaliera. Da questa analisi retrospettiva si evidenzia che grazie al farmacista è avvenuta una effettiva riduzione dell'uso di albumina da parte di quei reparti che ne erano richiedenti abituali (con una riduzione da 295 a 18 flaconi)

Da questo si vuole mettere in evidenza che il farmacista clinico può intervenire sul buon uso del farmaco. Nel 2014, l'analisi svolta nello studio ALBIOS<sup>40</sup> (Albumin Italiana Outcomes Sepsis study) è la prima fondamentale evidenza nel quale si prendono in esame 1818 persone colpite da spesi severa e si realizza un trial randomizzato e controllato per studiare la differenza dell'incidenza tra mortalità ottenuta da pazienti trattati con albumina al 20% e cristalloidi e i pazienti trattati solo con cristalloidi. Da questo lavoro è emerso un miglioramento dei valori ematici di albumina nei pazienti trattati con albumina umana rispetto ai pazienti in terapia con soli cristalloidi.

Tuttavia in termini di sopravvivenza a 28 e 90 giorni nei pazienti trattati con albumina e cristalloidi i dati non fornivano miglioramenti significativi rispetto agli individui a cui erano stati infusi solo cristalloidi.

In questo studio infatti si sosteneva che la correzione dell'ipoalbuminemia aveva effetti sulla riduzione della gravità della disfunzione d'organo.

Lo studio ALBIOS tiene a precisare, tuttavia, che il suo intento era quello di ottenere una correzione di ipoalbuminemia e non quello di una reintegrazione di volume intravascolare.

Questo è dato anche dal fatto che nello studio SAFE la concentrazione di albumina utilizzata per l'infusione era al 4%, mentre in questo studio era stato incluso l'uso di albumina al 20%.

A fronte di questi studi effettuati in passato il beneficio clinico dell'albumina in pazienti con shock settico necessita di ulteriori conferme.

Da quel momento in poi grazie a dei recenti studi, nelle prime fasi della rianimazione deve essere fatta solamente con i cristalloidi.<sup>13</sup>

Una problematica emersa da una eccessiva somministrazione di cristalloidi e colloidi nel paziente ustionato in alcune fasi della rianimazione è quella definita con il nome di "creep syndrome" o "fluid creep".<sup>41</sup>

Fluid Creep è il termine che viene applicato nel descrivere un vecchio fenomeno di ritenzione di liquidi nei pazienti in condizioni critiche dopo essere stati rianimati.

Altri studi invece evidenziano l'importanza dell'uso dei colloidi nelle fasi precoci, tale da ridurre il carico di liquidi somministrati al paziente per mantenere una adeguata volemia.

Attualmente per quanto riguarda la gestione del paziente critico in terapia intensiva si fa affidamento sulle raccomandazioni del gruppo "surviving sepsis campaign"<sup>41</sup>.

La Surviving Sepsis Campaign (SCC) è un'associazione di medici e altre figure professionali che si impegnano per la riduzione della mortalità dovuta a sepsi.

Le più recenti linee guida per la gestione della sepsi negli adulti sono state pubblicate nel 2021.<sup>41</sup>

Sono infatti raccomandazioni basate sull'evidenza per la gestione della sepsi a breve e lungo termine.

In particolare viene consigliato l'uso di almeno 30 ml/Kg di liquidi cristalloidi in endovena entro le prime 3 ore dalla rianimazione per i pazienti con ipo-perfusione indotta da sepsi o shock settico.

Inoltre all'interno di queste linee guida si consiglia di utilizzare l'albumina umana nel paziente critico successivamente alla terapia con grandi volumi di cristalloidi.<sup>13</sup>

Nonostante le conoscenze acquisite da molteplici importanti studi e sperimentazioni cliniche, molte questioni rimangono irrisolte dai dati disponibili. Inoltre, permangono lacune fondamentali nella comprensione della fisio-patologia della disfunzione e del fallimento d'organo indotti dalla sepsi e dei processi che prevencono e/o portano alla risoluzione della sepsi e delle sue complicanze<sup>41</sup>.

A far fronte a tutti questi dubbi si contrappone un'ulteriore opinione espressa da il gruppo di lavoro del Prolonged Field Care, sono una platea di specialisti in campo medico che forniscono assistenza a individui che hanno subito lesioni i quali non possono ricorrere prontamente a cure mediche in strutture ospedaliere.

Esso afferma che nonostante il grande dibattito riguardo la scelta tra l'uso di colloidi o cristalloidi, il tipo e la quantità di fluidi somministrati devono essere scelti in base al paziente trattato, questo perché entrambe le tipologie mostrano punti di forza e al contempo punti di debolezza.<sup>42</sup>

#### **4. MODALITÀ DI DISTRIBUZIONE DELL'ALBUMINA**

In Italia, la distribuzione del farmaco è regolata da specifiche norme che ne assicurano il controllo dispensativo a cura di un farmacista, attraverso il canale delle farmacie aperte al pubblico e/o mediante le farmacie ospedaliere presidiate da ASL o Aziende Ospedaliere.

Nel caso della distribuzione sul territorio nazionale dell'albumina si ottiene in diversi modi: dispensazione a livello regionale e ospedaliero.

##### **Distribuzione Territoriale in Farmacie aperte al pubblico**

Per quanto riguarda le farmacie aperte al pubblico, la dispensazione avviene attraverso la presentazione di una ricetta medica o ripetibile o a carico del SSN.

In questo caso non è obbligatorio annotare al momento della spedizione sulla ricetta il lotto e la scadenza di ogni confezione erogata al paziente.

Infatti la tracciabilità del prodotto si ottiene mediante l'apposizione su ogni medicinale erogato dal SSN di un fustello conforme al decreto del Ministero della sanità del 2 agosto 2001, stampato dal Poligrafico dello stato con due tipi di numerazione specifica, oltre al codice AIC, si ha un codice a 9 cifre che indica la progressività della confezione.

Il lotto e la scadenza sono annotati su tutte le confezioni del farmaco come previsto dall'art. 73, comma 1, lettera O del D.Lgs 219/2006.

La tracciabilità infatti è intesa come un sistema di controllo che si pone in contrapposizione con eventuali frodi in danno alla salute pubblica e dello stato.

##### **Distribuzione ospedaliera**

La distribuzione a livello ospedaliero si pone in essere essenzialmente in due modi:

Nel primo caso si ha una dispensazione diretta al reparto mediante una richiesta motivata cartacea che arriva in farmacia.

Essa viene compilata preventivamente dal medico specialista, il farmacista successivamente va a validare la richiesta sulla base della posologia, dei valori ematici e della motivazione fornita.

Una volta accordata la terapia si eroga al reparto la quantità di flaconi necessaria apportando sul modulo il numero di lotto e scadenza (pur non essendo obbligatori).

All'operatore sanitario che ritira le confezioni è richiesta la firma di accettazione.

Nel secondo caso si ha una dispensazione direttamente al paziente, il quale si presenta con un piano terapeutico nella farmacia interna compilato dallo specialista e il farmacista eroga le confezioni indicate dal medico.

Successivamente il paziente andrà al proprio domicilio per la somministrazione del farmaco da parte di un operatore specializzato.

## Remunerazione economico da parte del SSN

Per quanto riguarda il rimborso delle confezioni a carico del SSN si fa fede a quanto è stato stabilito nell'ultima legge di bilancio 2024<sup>43</sup>, infatti entrata in vigore del 1° Marzo del 2024, la nuova legislazione prevede un cambiamento rispetto al precedente modello composto da un meccanismo fondato su un sistema misto a quote fisse e variabili.

Quindi rispetto al precedente criterio, il nuovo non è più proporzionale al prezzo del farmaco ma bensì si separa in due la remunerazione, per il 75% parte fissa e per il 25% quota variabile.

La parte fissa varia in base al prezzo delle confezioni dei farmaci alla quale ci si riferisce:

- a) una quota fissa di 0,55 euro su ogni confezione di farmaco col prezzo al pubblico non superiore a 4,00 euro.
- b) quota fissa di 1,66 euro per un farmaco compreso tra il valore di 4,01 e 11,00 euro,
- c) una quota fissa di 2,50 euro per farmaci con il valore superiore a 11,00 euro
- d) una quota fissa aggiuntiva pari a 0,10 euro per ogni confezione di farmaco che appartiene alle liste di trasparenza per l'anno 2024.

La parte variabile è fissata a un 6% sul prezzo al pubblico al netto dell'IVA.

C'è inoltre un riconoscimento ulteriore di quote per specifiche tipologie di farmacie a basso fatturato SSN:

- a) Quota fissa di 1,20 euro per ogni farmaco erogato dalle farmacie con fatturato SSN al netto dell'IVA inferiore a 150.000,00 euro
- b) Quota fissa aggiuntiva di 0,58 euro per ogni confezione con fatturato inferiore a 300.000,00 euro
- c) Quota fissa di 0,62 euro per ogni farmaco erogato dalle farmacie rurali sussidiate con fatturato SSN inferiore a 450.000,00 euro.

## 5. EMOVIGILANZA E FARMACOVIGILANZA

### Farmacovigilanza:

La farmacovigilanza è l'insieme delle attività che contribuiscono alla tutela della salute pubblica. Esse infatti sono finalizzate all'identificazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema correlato all'uso dei medicinali, per assicurare un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione.<sup>44</sup>

L'origine dei dati sulla sicurezza dei medicinali deriva da differenti fonti: segnalazioni di sospette reazioni avverse (spontanee e non), studi clinici, letteratura scientifica, rapporti inviati dalle industrie farmaceutiche, ecc.

L'AIFA è una figura centrale in questo tipo di attività, promuovendo programmi e studi di farmacovigilanza attiva con l'obiettivo di aumentare le conoscenze sui medicinali e definire meglio la loro sicurezza d'uso, migliorare le modalità con cui vengono utilizzati, stabilire un profilo di sicurezza che meglio corrisponda alla reale pratica medica e descrivere in maniera più realistica le caratteristiche dei pazienti in trattamento.

<sup>45</sup>

In particolare quando si parla di Emoderivati si fa riferimento a una disciplina specifica in termini di sorveglianza ovvero: l'emovigilanza.

### Emovigilanza

L'Emovigilanza, nello specifico, si caratterizza come l'insieme delle procedure volte al monitoraggio e alla segnalazione delle reazioni indesiderate gravi o inattese nei donatori e nei riceventi e degli incidenti gravi legati al processo trasfusionale.<sup>46</sup>

Questo tipo di sorveglianza pone l'accento sull'importanza del monitoraggio dei materiali e apparecchiature utilizzate nel processo di trasfusione e successivamente verifica la trasmissione o meno di malattie infettive trasmissibili con la trasfusione. (DM del 2 novembre 2015).

Attraverso il SISTRA (Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali) istituito con Decreto del Ministero della Salute del 21/12/2007, il Ministero della Salute, si pone l'obiettivo di favorire l'uniformità e la confrontabilità dei dati a livello nazionale, rendendone di conseguenza più semplici le funzioni di aggregazione ed elaborazione, e la produzione di rapporti nazionali che rispondano con coerenza al debito informativo europeo.

SISTRA è suddiviso in macroaree. Tra queste si riconosce l'area dedicata all'emovigilanza, la quale ha il compito di rilevare le segnalazioni relative a:

- sorveglianza epidemiologica dei donatori;
- reazioni indesiderate gravi dei donatori;
- effetti indesiderati gravi sui riceventi ed errori trasfusionali;
- incidenti gravi.

Il flusso di dati raccolti è organizzato secondo livelli di competenza da personale qualificato:

- Il Referente dell'emovigilanza per la Struttura Trasfusionale ha il compito di raccogliere le segnalazioni sia interne, sia quelle provenienti dalle unità di raccolta e di notificarle alla struttura regionale di coordinamento tramite il sistema informativo regionale se raccordato con il sistema nazionale (SISTRA) o, dove non presente, tramite il sistema nazionale (SISTRA).
- Il referente regionale della struttura di coordinamento (SRC) ha il compito di verificare e validare la qualità delle informazioni trasmesse dalle strutture trasfusionali e provvedere all'inoltro al Centro Nazionale Sangue delle segnalazioni estratte dal sistema informativo regionale.
- Il referente nazionale del CNS ha il compito di monitoraggio continuo del sistema nazionale di emovigilanza attraverso la consultazione delle singole schede di notifica e attraverso l'elaborazione di dati aggregati a livello nazionale, a partire dalle notifiche validate dalle strutture regionali di coordinamento.<sup>46</sup>

## 5.1. EFFETTI INDESIDERATI LEGATI ALLA SOMMINISTRAZIONE DI ALBUMINA

Reazioni immediate di tipo allergico caratterizzato da risposte di lieve entità come<sup>18</sup>:

- Febbre
- brividi
- nausea
- vomito
- orticaria
- ipotensione
- aumento della salivazione
- effetti sul respiro e sulla frequenza cardiaca
- molto raramente può verificarsi shock

L'incidenza di reazioni anafilattiche è riportata essere del 0.099% con l'albumina secondo uno studio multicentrico (Quindi considerate rare).<sup>47</sup>

L'incidenza è più elevata con destrano e gelatine (0,34%).

Questi effetti di norma scompaiono rapidamente, quando la velocità d'infusione viene diminuita o l'infusione viene sospesa.<sup>18</sup>

L'infusione rapida di albumina (20-50 ml /minuto) può produrre una rapida caduta della pressione arteriosa media, fino al collasso e, nei soggetti anziani e in quelli a rischio di insufficienza cardiaca congestizia, l'impiego di soluzioni concentrate di albumina può indurre uno scompenso cardiaco congestizio.<sup>24</sup>

C'è inoltre una possibilità remota che l'albumina possa trasmettere l'agente responsabile della malattia di Creutzfeldt-Jakob in forma iatrogena.<sup>20</sup> La malattia rientra fra le encefalopatie spongiformi per l'aspetto che acquistano i tessuti cerebrali dei pazienti colpiti.

La sopracitata è una patologia neurodegenerativa rara che conduce a progressiva morte.

I sintomi che relativi a questo disturbo sono rappresentati da uno stato di demenza a cui è accompagnato un particolare andamento dell'elettroencefalogramma.

Altro aspetto rilevante è un tipo di lesione peculiare a livello cerebrale di tipo spongiforme accompagnate da placche amiloidi.

Negli ultimi anni attraverso degli studi sulla sicurezza post marketing sulla somministrazione di albumina umana, condotti principalmente tra gli anni novanta e l'inizio degli anni 2000, sono state raccolte diverse informazioni sulle reazioni avverse.

Queste reazioni avverse includevano problemi cardiopolmonari come dispnea, aritmia, insufficienza cardiaca, visione offuscata e dolore articolare.

Un articolo pubblicato a Gennaio 2024<sup>48</sup> ha voluto indagare sulle varie reazioni avverse relative alla somministrazione dell'albumina.

Questo studio è stato condotto utilizzando i dati forniti dal sistema di segnalazione degli eventi avversi della FDA (una delle più grandi banche dati al mondo disponibili gratuitamente) registrate dal 2004.

A seguito della estrazione dei dati sono stati esaminati un totale di 535 segnalazioni di eventi avversi legati all'albumina umana.

Includevano per la maggior parte delle segnalazioni sintomi già noti.

Tuttavia è stato segnalato come nuova potenziale reazione avversa il danno polmonare acuto.

Il danno polmonare legato alla trasfusione è una condizione comunemente associata ai prodotti sanguigni.  
48

I risultati di questo studio hanno rilevato che al danno polmonare acuto correlato alla trasfusione appartengono i sintomi quali: dispnea, ipossiemia, febbre, ipotensione, tachicardia e leucopenia.

## **6. FINALITÀ DELLA RICERCA ATTRAVERSO L'ANALISI DELLE PRESCRIZIONI DI ALBUMINA: IL RUOLO DEL FARMACISTA SUL CORRETTO UTILIZZO DELL'ALBUMINA UMANA**

L'impiego attuale di albumina è soggetto a fenomeni di sovra-utilizzo.

Essendo una risorsa limitata dal numero di donazioni che vengono effettuate è fondamentale il suo utilizzo nel modo più razionale possibile in modo da consentire una sua disponibilità costante.

La figura del farmacista è di riferimento per quanto riguarda la dispensazione dell'emoderivato e del suo corretto utilizzo, andando ad armonizzare l'intero processo di terapia (iniziando dalla prescrizione del medico fino alla sua somministrazione a carico dell'infermiere) andando a bloccare un eventuale uso inappropriato non conforme alle linee guida comprovate dall'AIFA.

L'obiettivo del progetto è quello di andare a indagare il corretto utilizzo dell'albumina umana somministrata ai pazienti ricoverati all'ospedale Pederzoli di Peschiera del Garda (VR) prendendo in esame le richieste nel periodo tra Luglio 2022 e Giugno 2023.

La casa di cura dove è stato intrapreso questo progetto è l'Ospedale Pederzoli situato a Peschiera del Garda (VR).

### **6.1. LA STRUTTURA OSPITANTE PER LA DURATA DELLO STUDIO: LA REALTÀ DELL'OSPEDALE PEDERZOLI**

La storia della Casa di Cura "dott. Pederzoli" inizia nel 1948, operava dapprima come Ospedale Ortopedico. Nel 1965 si trasformò in società e così si diede il via allo sviluppo polispecialistico.

La Casa di Cura poi è stata riconosciuta Presidio dell'ULSS n° 22, ai sensi dell'art. 43 comma 2 della Legge 833 del 23.12.1978, con apposito Atto Deliberativo della Giunta Regionale del Veneto, che ha accertato l'esistenza di un ordinamento interno dei Servizi corrispondente a quello degli Ospedali pubblici, nonché l'adeguatezza delle caratteristiche tecniche e specialistiche.

Con riferimento alla legge regionale 22/02, la Casa di Cura è stata autorizzata nel 2009 e accreditata nel 2010.



*Figura 7 – Immagine della struttura ospedaliera presa in studio. Casa di Cura Pederzoli. Peschiera del Garda (VR)<sup>49</sup>*

## **Popolazione e bacino di utenza**

La posizione geografica in cui è posta fa sì che l'Ospedale sia punto di riferimento sia per i residenti della provincia di Verona che per i residenti delle limitrofe province di Brescia e Mantova e dell'alto lago di Garda compreso nella provincia di Trento. Inoltre si deve tener conto della forte attrattività turistica della zona con un significativo aumento della popolazione durante il periodo da aprile a ottobre. Da questo ne deriva che l'attrazione extra-regione rappresenta il 35% circa dell'attività complessiva.

## **I posti letto e i servizi**

I posti letto autorizzati per la Casa di Cura sono 327, i posti letto accreditati secondo la 614/2019 sono 327 di cui 75 p. l. sono destinati esclusivamente a pazienti provenienti da fuori Veneto.

Con la DGRV n° 614/2019 vi è stato il riconoscimento, da parte della Regione all'Ospedale, di un ruolo ancora più incardinato nel Sistema Sanitario Regionale vedendo riconosciuto il ruolo di Ospedale Spoke – Presidio Ospedaliero a valenza provinciale.

Queste funzioni, vista la peculiarità territoriale e specialistica, hanno portato ad un aumento dell'assegnazione di posti letto accreditati per pazienti extra regione Veneto che sono passati a 75 che, sommati ai 252 accreditati per i cittadini veneti, portano ad un totale di 327 posti letto accreditati ai quali aggiungere 11 posti letto autorizzati per pazienti solventi in proprio.

Ciò si è concretizzato con l'assegnazione di un più ampio ventaglio di prestazioni ambulatoriali tra cui: Allergologia, Chirurgia Maxillofacciale, Chirurgia Toracica, Medicina, Nefrologia, Neurochirurgia, Pediatria e Psichiatria e, per quanto riguarda la parte più strettamente ospedaliera, è da sottolineare l'attivazione di nuove funzioni quali la Breast Unit/Chirurgia Senologica, la Pneumologia, il Servizio di Dialisi collegato alla Medicina, la Medicina Nucleare e il riconoscimento dell'autonomia funzionale dell'Unità di Cure Intensive Cardiologiche.

Nelle funzioni già presenti vi è stato il rafforzamento di alcune funzioni che hanno visto l'attribuzione di nuove attività tra cui spiccano la Pediatria/Patologia Neonatale, la Chirurgia Toracica, Endocrinologia e Pancreatica, l'Unità Farmaci Antitumorali presso la Farmacia, e le Cure Palliative e del Dolore.

## 6.2. MATERIALI E METODI

### 6.2.1. MATERIALI UTILIZZATI PER LO STUDIO

I materiali che ho utilizzato per la mia ricerca sono:

- I flaconi di albumina che l'ospedale disponeva
- Il modulo di richiesta motivata già presente nella struttura
- Documenti Excel dove tenevo traccia degli andamenti dei pazienti e le rilevazioni delle varie richieste giornaliere
- Il software gestionale Dedalus

L'albumina utilizzata in reparto è della azienda Grifols S.p.a. (PLASBUMIN® 200 g/l, 50 ml, AIC 028989046)  
Il flacone acquistato dalla Casa di cura ha una concentrazione di 10 g/50 ml e viene conservato nel magazzino della farmacia a temperatura ambiente.

Il farmaco è inserito all'interno del prontuario terapeutico e gestito con richiesta motivata per singolo individuo.

Si tratta di un medicinale fondamentale per la vita del paziente.

Esso viene prodotto attraverso un attento processo industriale, avendo la massima cura per ottenere un composto di ottima qualità.



Figura 8– Flaconcino Albumina Umana <sup>50</sup>

## COME NASCONO I FARMACI PLASMADERIVATI: PROCESSI PRODUTTIVI DELLA DITTA GRIFOLS

La casa produttrice tiene piena tracciabilità di ogni fase di allestimento dell'albumina (raccolta del plasma, test e produzione del plasmaderivato), lavorando in un ambiente fortemente regolamentato.

### FASI DI PRODUZIONE DEL EMODERIVATO

La fase iniziale dell'intero processo si basa sul numero delle donazioni che vengono effettuate in tutto il mondo.

Si stima che vengano implicati 300 centri di donazione a livello mondiale, all'incirca più di 45.000 donazioni al giorno.

Nello specifico, la Grifols S.p.a. dichiara di utilizzare solo il plasma derivato da donatori che abbiano superato la fase di screening, i controlli medici e i test di laboratorio.

La ditta conta ogni anno circa 15,2 milioni di litri di plasma.

Tutti i centri di Grifols sono autorizzati e regolati dalla FDA e dall'EMA.<sup>51</sup>

### FASE DI RACCOLTA

La fase di raccolta o meglio nota come plasmaferesi.

Quest'ultima è una nota tecnica sviluppata dal dott. Josep Antoni Grifols i Lucas nel 1951.

La si effettua grazie all'aiuto di un apparecchio che provvede alla separazione della parte liquida e quella corpuscolata del sangue sfruttando una rotazione meccanica.<sup>52</sup>

La parte corpuscolata viene reintrodotta nel donatore, mentre il plasma viene sfruttato per la produzione di proteine (tra cui appunto l'albumina), minerali, vitamine, glucosio e altre sostanze insolubili oppure il plasma viene utilizzato per terapie di tipo trasfusionale.

### VERIFICA DEI CAMPIONI

Ad ogni campione di sangue viene attribuito un codice e vengono messi in atto più di 10 test validati dalle autorità internazionali al fine di garantire il massimo livello di qualità e di sicurezza.

Ogni unità di sangue è codificata e tracciata digitalmente dall'inizio del processo fino alla sua trasformazione nel prodotto finito.<sup>52</sup>

### LA PRODUZIONE

il plasma che viene donato viene trattenuto almeno 60 giorni in attesa di approvazione della condizione di salute del donatore e della sicurezza della sostanza.<sup>52</sup>

la prima lavorazione è il *frazionamento*, processo chimico-meccanico grazie al quale dal plasma si separano le proteine plasmatiche (albumina, immunoglobuline, fattori della coagulazione e altre proteine con attività rilevante in alcune malattie rare). questo primo processo può durare fino a un mese

il plasma idoneo alla produzione viene testato 2 volte prima di essere utilizzato:

- c'è una prima combinazione delle singole unità in un unico pool che andrà a simulare un lotto di frazionamento che andrà testato per gli agenti patogeni
- se la prima prova viene ritenuta approvata, viene creato un pool di produzione per il frazionamento e viene testato ancora una volta.<sup>51</sup>

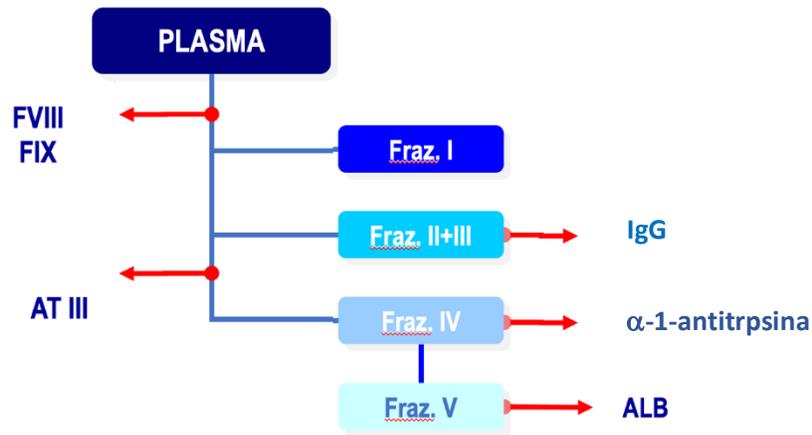


Figura 9 - varie fasi dei processi industriali da cui si ricava l'albumina.

Con un secondo frazionamento si ottengono le immunoglobuline G.

Successivamente grazie a un terzo e quarto frazionamento viene prodotta la alfa-1-antitripsina (glicoproteina deputata alla protezione polmonare in caso di danni dati da enzimi eccessivamente attivati come l'elastasi). Con un ultimo frazionamento si ottiene l'albumina

#### INATTIVAZIONE e/o RIMOZIONE PATOGENI

Questa è la fase di produzione che include trattamenti specifici per l'inattivazione e /o rimozione dei patogeni e sono chiamati: purificazione, l'inattivazione/rimozione virale e il riempimento asettico.

l'albumina è pastorizzata a 60° per 10 ore.

La purificazione e inattivazione virale può richiedere fino a 2 mesi di tempo.

Segue poi il confezionamento.

Solo alla fine di questi processi e a valle di rigorosissimi controlli, anche da parte di autorità sanitarie, il farmaco è pronto e sicuro per essere distribuito e arrivare ai pazienti.

#### LA DISTRIBUZIONE DEGLI EMODERIVATI

Grifols s.p.a. si impegna anche successivamente alla produzione del plasmaderivato alla farmacovigilanza.

Effettua un tracciamento dei prodotti dopo l'immissione in commercio in collaborazione con operatori sanitari e autorità sanitarie

### **6.2.2. CRITERI DI INCLUSIVITÀ E ESCLUSIVITÀ**

Nello studio sono stati presi in considerazione i pazienti ricoverati nei reparti di:

- Cardiologia
- Medicina
- Neurologia
- Malattie infettive
- Lung Unit (reparto specializzato in terapia oncologica polmonare)
- Chirurgia B che considera chirurgia generale, toracica e plastica
- Chirurgia C che comprende la chirurgia pancreatico;
- Urologia
- Rianimazione
- Blocco operatorio 1 (Sale operatorie)
- Ortopedia e Traumatologia
- Ostetricia e Ginecologia

Di questa coorte sono stati inclusi i pazienti, per i quali arrivava la richiesta motivata di erogazione di albumina alla farmacia interna.

### **6.3. METODI UTILIZZATI:**

Il lavoro si è articolato in 4 fasi.

Una prima fase ha previsto un incontro preliminare con i medici dei vari reparti per renderli partecipi all'iniziativa e contestualmente è stato previsto un'illustrazione agli infermieri del modulo di richiesta motivata.

È stato coinvolto anche il laboratorio analisi per quanto riguarda la fase della raccolta dei valori ematici dei pazienti inclusi nello studio.

La seconda fase del progetto ha riguardato l'analisi delle richieste motivate giunte in farmacia dai reparti. È stato esaminata innanzitutto la motivazione della richiesta osservando le indicazioni terapeutiche riportate dai medici e confrontandole con quelle di comprovata efficacia clinica e non.

Si è valutato successivamente la diagnosi iniziale del paziente ricoverato, il valore ematico di albuminemia, proteinemia totale e il peso.

Grazie alla formula di riferimento per il calcolo della quantità di albumina (in grammi) necessaria per correggere i valori plasmatici del paziente era possibile appunto valutare il quantitativo di flaconi da somministrare.

$$\text{Dose (g)} = [\text{albuminemia desiderata (2,5 g/dl)} - \text{albuminemia attuale}] \times (\text{Kg} \times 0,8)$$

	<b>Modulo</b>	Cod. MOD11FARM
	<b>Richiesta motivata albumina</b>	Rev. 1
		Data 17/03/2014
		Pagina di 1/1

Data \_\_\_\_\_

Diagnosi \_\_\_\_\_

Etichetta identificativa  
paziente

Peso Kg \_\_\_\_\_ Albuminemia g/dl \_\_\_\_\_ Protidemia g/dl \_\_\_\_\_

<b>Motivazione della richiesta</b>
<input type="checkbox"/> Sindrome nefrosica (con albuminemia $\leq 2$ g/dl adulti e $\leq 2,5$ g/dl nei bambini) <input type="checkbox"/> Sindrome proteino-disperdente (con albuminemia $\leq 2$ g/dl) <input type="checkbox"/> Paracentesi evacuativa di almeno 4 litri <input type="checkbox"/> Cirrosi ascitica (con albuminemia $\leq 2,5$ g/dl) <input type="checkbox"/> Sindrome epato-renale di Tipo 1 <input type="checkbox"/> Peritonite batterica spontanea <input type="checkbox"/> Shock emorragico (con albuminemia $\leq 2,5$ g/dl) non responsivo all'uso combinato di colloidali e cristalloidi <input type="checkbox"/> Chirurgia maggiore (con albuminemia $\leq 2$ g/dl) <input type="checkbox"/> Ustione grave <input type="checkbox"/> Altro (specificare) _____

<b>Formula per calcolare la quantità di Albumina necessaria per correggere i valori plasmatici di Albumina</b>	
<i>Dose (g) = [Albuminemia desiderata (2,5 g/dl) – Albuminemia attuale (x g/dl)] x (Kg x 0,8)</i>	
QUANTITA' RICHIESTA (g) _____	NUMERO FLACONI _____ 20% 50 ml
<b>NB.: allegare il foglio di calcolo presente sul portale della CdC</b>	TIMBRO E FIRMA DEL MEDICO

<b>Parte riservata alla Farmacia</b>	
Si consegnano n° _____ flaconi 20% 50 ml Lotto n° _____ Scadenza _____	
IL FARMACISTA _____	IL RICEVENTE _____

Figura 10 – Modulo di richiesta motivata personalizzata per i pazienti in trattamento con albumina umana della Casa di Cura Pederzoli.

Se era presente qualche dubbio sulla richiesta, il contatto con il reparto dove era ricoverato il paziente era fondamentale per accordarsi sulla quantità da somministrare e sulla gestione della terapia da attuare.

Una volta validata la motivazione e la quantità presente nella richiesta, venivano consegnati i flaconi della sostanza.

La terza fase comprendeva la registrazione sul software gestionale di magazzino (Dedalus) i pezzi erogati, specificando il reparto di appartenenza e la data.

Una volta registrato il movimento dell'emoderivato, si andava a rilevare l'andamento dei valori del paziente su un foglio di lavoro in Excel.

L'ultima fase dello studio era quello di analizzare gli andamenti dei parametri ematici di albumina dei pazienti in modo da comprendere al meglio l'efficacia dell'emoderivato nella pratica clinica.

#### **6.4. ANALISI STATISTICA NELL'INTERVALLO CONSIDERATO DELLA RICERCA:**

Le ultime due fasi del progetto avvenivano a cadenza giornaliera con l'aggiornamento dei documenti Excel in base alle varie richieste da reparto che giungevano in farmacia.

Nel primo documento si è rilevata ogni richiesta motivata, annotando:

- il nome
- cognome
- data di nascita
- genere
- il peso (ove possibile)
- la diagnosi iniziale
- la motivazione della richiesta,
- il valore ematico di albumina e proteinemia.

Nel secondo file invece era riportato il nominativo dei pazienti e l'andamento dei valori di albumina nel pre e post infusione.

È stato considerato l'intervallo dal 1° Luglio 2022 al 1° Luglio 2023.

Sono giunte in farmacia in questo anno 373 moduli di richiesta di albumina:

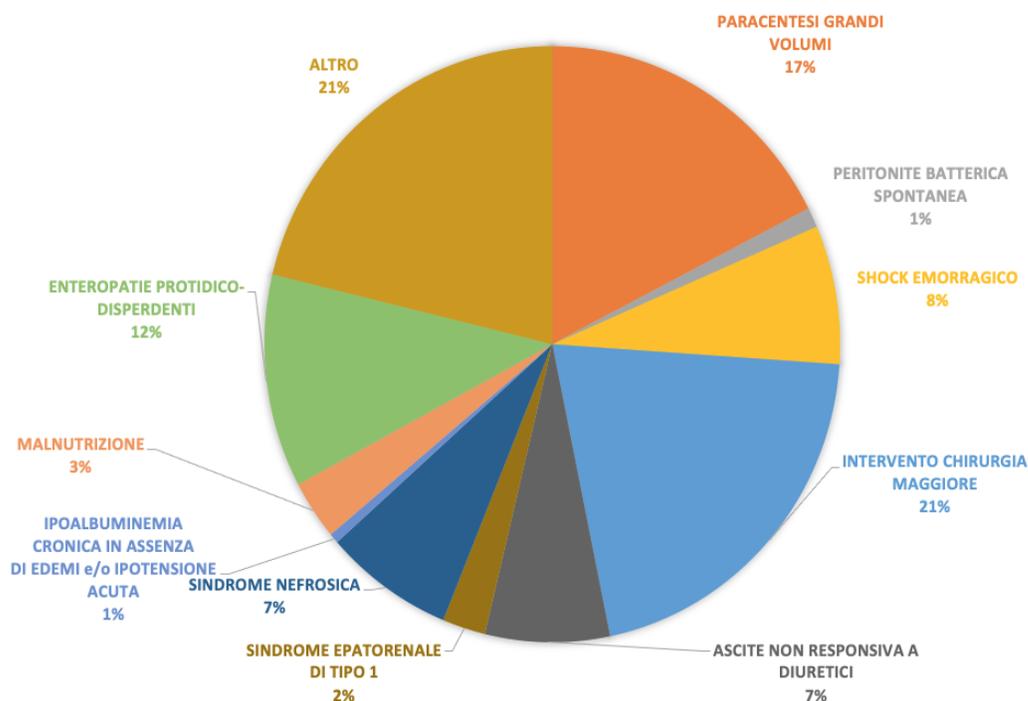
- Luglio 2022: 7 richieste di albumina;
- Agosto 2022: 27 moduli di richiesta;
- Settembre 2022: 22 richieste motivate;
- Ottobre 2022: 18 richieste motivate;
- Novembre 2022: 33 richieste motivate;
- Dicembre 2022: 32 richieste motivate;
- Gennaio 2023: 61 richieste motivate;
- Febbraio 2023: 47 richieste motivate;
- Marzo 2023: 44 richieste motivate;
- Aprile 2023: 34 richieste motivate;
- Maggio 2023: 12 richieste;
- Giugno 2023: 36 richieste.

Le richieste poi sono state divise in base alle indicazioni terapeutiche indicate dal medico. Sono state messe in evidenza un totale di 20 motivazioni di prescrivibilità di albumina secondo la letteratura scientifica, alcune più consolidate altre meno validate.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE	NUMERO DI RICHIESTE
PLASMAFERESI	0
PARACENTESI GRANDI VOLUMI	65
PERITONITE BATTERICA SPONTANEA	4
SHOCK EMORRAGICO	28
INTERVENTO CHIRURGIA MAGGIORE	78
USTIONI	0
IPERBILIRUBINEMIA NEL NEONATO	0
ASCITE NON RESPONSIVA A DIURETICI	26
SINDROME EPATORENALE DI TIPO 1	9
SINDROME NEFROSICA	27
TRAPIANTO D'ORGANO	0
IPOALBUMINEMIA CRONICA IN ASSENZA DI EDEMI e/o IPOTENSIONE ACUTA	2
MALNUTRIZIONE	12
CICATRIZZAZIONE FERITE	0
ASCITE RESPONSIVA A DIURETICI	0
ENTEROPATIE PROTIDICO-DISPERDENTI	43
PANCREATITI ACUTE e CRONICHE	0
DIALISI	0
ISCHEMIA CEREBRALE	0
ALTRO	79
TOTALE	373

*Figura 11 – Tabella delle prescrizioni raccolte presso l'analisi svoltasi tra Luglio 2022- Giugno 2023.*

**MOTIVAZIONI NELLE RICHIESTE DI ALBUMINA PER I PAZIENTI DEI  
REPARTI NEL PERIODO LUGLIO 2022-GIUGNO 2023**



*Figura 12 - Rappresentazione grafica della distribuzione delle motivazioni delle varie richieste giunte in farmacia nell'intervallo di tempo Luglio 2022- Luglio 2023.*

Da un primo sguardo dai dati raccolti si evince che tra tutte le prescrizioni le motivazioni di richiesta per l'utilizzo dell'albumina umana sono legate maggiormente a interventi chirurgici di maggiore entità (20,91%), paracentesi di grandi volumi (17,43%), enteropatie proteino-disperdente (11,53%), ascite non responsiva a diuretici (6,97%), shock emorragico (7,51%), sindrome nefrosica (7,24%) ed infine motivazioni con annotato "altro" come causale della richiesta (21,18% del totale).

Una prima analisi, consta che la maggioranza delle motivazioni sulle prescrizioni giunte in Farmacia interna sono in linea con la letteratura scientifica.

Partendo dalla paracentesi di grandi volumi, all'ascite non responsiva ai diuretici ed alla sindrome nefrosica sono considerate delle condizioni in cui il trattamento con albumina umana rappresenta un'indicazione terapeutica appropriata e riconosciuta dalla comunità scientifica.

Si è posta infatti una maggior quantità di richieste con tali motivazioni.

A seguire, al secondo posto come numero di richieste giunte c'è l'intervento di chirurgia maggiore.

Si tratta principalmente di interventi di resezione epatica o grandi resezioni intestinali ai quali è utile ad evitare edemi nell'interstizio polmonare.

La plasmaferesi conta zero interventi durante l'anno, infatti nella struttura non è stata eseguita alcuna procedura di questo tipo mediante reintegro dell'emoderivato.

Seguono poi, situazioni di ustioni e iperbilirubinemia del neonato dove sono stati rilevati zero interventi di questo tipo. Anche il trapianto d'organo è una procedura medico-chirurgica non consta nessun paziente trattato con albumina, questo a fronte del fatto per il controllo di ascite ed edema periferico vengono utilizzati i cristalloidi come prima scelta.

Essendo l'albumina infusa solamente nel caso in cui l'ascite da cirrosi scompensata non fosse responsiva a diuretici, nella struttura coerentemente con le linee guida non hanno richiesto in nessun caso l'infusione di albumina umana se il paziente rispondeva al trattamento diuretico.

Nel reparto di dialisi non si è fatto alcun utilizzo di albumina umana nel corso dell'anno in quanto non è una procedura che implica albumina nella normale pratica terapeutica.

Per quanto riguarda il trattamento di Ischemia cerebrale non si rilevano casi di utilizzo di albumina, infatti si prediligono cristalloidi ipertonici in modo da ottenere ipervolemia e ottenere la riduzione di edema cerebrale.

Per cicatrizzazione di ferite e nel trattamento di pancreatiti acute o croniche utilizzo di albumina risulta oltre che sconsigliato anche del tutto inutile, infatti non si rileva alcun caso per questo utilizzo.

La sindrome epatorenale tipo 1, essendo una condizione molto critica nel trattamento e data la sua prognosi incerta, l'infusione di albumina è occasionalmente accettata. Si tratta di una situazione patologica progressiva e repentina. Nella fattispecie della Casa di cura presa in esame sono stati rilevati 9 pazienti con trattamento per questa condizione. (il 2,41% del totale)

Per quanto riguarda i pazienti con Peritonite batterica spontanea, una complicazione nei pazienti cirrotici con ascite, trova la sua indicazione in recenti studi nei quali si è dimostrato contrastare la disfunzione renale. A fronte di questi recenti ricerche, a livello della struttura presa in analisi la percentuale di utilizzo è ancora marginale.

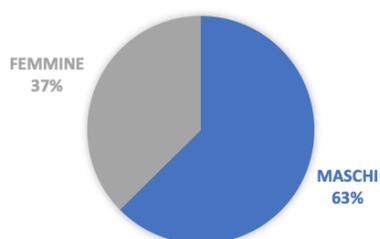
Un'altra condizione elettiva per il trattamento con albumina umana di recente validazione è in pazienti in situazione di shock emorragico, nella struttura rappresentano per la maggior parte i soggetti nel post operatorio di chirurgia maggiore. Questa terapia è stata infatti valutata di recente per andare a ridurre la mortalità degli individui che hanno perso un'importante quantità di sangue. Rappresenta il 7,51% del totale delle richieste.

La situazione apparentemente sconcertante è la consistente prescrizione motivata da "altro. (21,18%)  
In questo caso si dovevano porre delle spiegazioni più dettagliate accanto alla scelta inserita.

## 6.5. RISULTATI DELLA RICERCA

Sono stati osservati un totale di 373 pazienti di cui 139 erano femmina e 234 era maschi. Si è riscontrata una prevalenza quindi di pazienti di sesso maschile. Lo studio includeva pazienti di un'età media di 74 anni.

### STATISTICA IN RELAZIONE AL SESSO DEI PAZIENTI INCLUSI NELLO STUDIO



*Figura 13 – Rappresentazione grafica della distribuzione dell'incidenza di infusione di albumina umana.*

### 6.5.1. CONSUMO DI ALBUMINA PER PATOLOGIA E PER VALORI DI ALBUMINEMIA.

Per tutta la durata della mia ricerca, per ogni modulo di richiesta che giungeva in farmacia si annotavano nel foglio di lavoro Excel i valori ematici di albumina al momento della richiesta.

Ogni modulo ricevuto veniva considerato come singolo, anche se appartenente alla stessa persona nei giorni seguenti.

Facendo riferimento alle linee guida, oltre alle indicazioni terapeutiche riconosciute dall'AIFA, ci sono delle indicazioni parzialmente appropriate.

L'unica condizione necessaria per quanto riguarda questi ultimi utilizzi è una situazione deficitaria dei valori di albumina (valori inferiori a 2,5 g/ml).

Oltre questo valore soglia l'infusione dell'emoderivato è considerata una pratica inappropriata e soprattutto non sicura.

Dal lavoro svolto emerge che in base alle diverse patologie sono giunte dai reparti delle richieste nelle quali per la maggior parte si riferiscono a valori ematici di albumina inferiori a 2,5 g/dl per un totale di 176 (il 41,18 % del totale).

Le richieste con un valore ematico maggiore a 2,5 g/dl sono 116 (31,10 % del totale) e riguardano fondamentalmente la condizione di paracentesi (indicazione adeguata secondo la nota AIFA 15 anche in assenza di un deficit di tale valore ematico).

Un ulteriore dato ottenuto dalla rilevazione è il numero di richieste arrivate senza aver compilato un valore ematico di albumina in questo caso sono 81 (21,72%).

Nella tabella sottostante (Figura 14) si evidenzia che nella colonna della paracentesi si ha una parte preponderante di pazienti con valori di albumina apparentemente nella norma.

Questo perché, la procedura si basa su un'estrazione di liquido ascitico che poi andrà reintegrato solo in un secondo momento per andare a bilanciare la riduzione di sangue arterioso, andando così ad agire contrastando la disfunzione renale.

Tale metodica è eseguita in modo ciclico, questo perché tale liquido ascitico andrà a riformarsi rapidamente, perciò sono necessari diversi interventi di paracentesi.

Per quanto riguarda la peritonite batterica spontanea invece sono stati rilevati solamente 4 casi totali e anche nel medesimo caso le richieste racchiudevano valori ematici 2 inferiori alla soglia e 2 superiori a tale valore.

Nello shock emorragico si rilevano 38 richieste totali di cui solamente 7 con un valore di albumina inferiore a 2,5 g/dl. Trattandosi di una condizione di estrema urgenza terapeutica nel quale si ha una grande fuoriuscita di liquidi dal corpo, gli esami ematochimici inseriti nella richiesta erano quelli dell'entrata del paziente. E molto probabilmente nei casi dove il valore non era riportato, i reparti si adoperavano a stabilizzare il paziente e successivamente analizzavano l'andamento dei valori specifici.

Durante l'intervento chirurgico maggiore si sono registrate un totale di 78 richieste con tale motivazione e in accordo con la letteratura l'infusione di albumina veniva richiesta per la maggior parte delle situazioni con un'albumina inferiore a 2,5 g/dl. (46 richieste con albumina < a 2,5 g/dl)

L'ascite non responsiva ai diuretici si esprime con 26 richieste giunte in farmaci di cui solamente 8 con un'ipoalbuminemia accertata. Il resto dei casi i pazienti avevano un valore non riportato o sopra al valore soglia. Si tratta di una condizione abbastanza critica da trattare, vista la non response a diuretici e la ritenzione idrosalina tipica della cirrosi ascitica che progredisce. Il trattamento con l'albumina è ritenuta una terapia adeguata nonostante non ci sia il valore ematico basso.

Sindrome nefrosica e sindrome epatorenale di tipo 1 l'infusione di albumina è considerata una prima scelta data l'enorme difficoltà di trattamento di questo tipo di paziente, data la complessità del quadro clinico e la prognosi incerta ad andamento repentino. Nello studio sono stati rilevati 9 casi di questo tipo di condizione. Il valore di albumina in questo caso passa in secondo piano per la valutazione della terapia.

Prendendo in considerazione la malnutrizione si riscontrano 14 casi, di cui 7 con albuminemia bassa. Si tratta comunque di indicazioni accettate dalla letteratura scientifica.

Ci sono casi in cui l'individuo è soggetto a un'ipoalbuminemia cronica in questo caso si va solamente a correggere tale valore ematico. È il caso di una richiesta ottenuta in farmacia.

Enteropatie protidico disperdenti 43 casi totali di tale patologia. Essa si caratterizza da una perdita di materiale proteico (tra cui anche albumina) attraverso le pareti del tratto intestinale.

La maggioranza delle richieste arrivate in farmacia mostravano un'albuminemia inferiore alla soglia, quindi l'introduzione dell'albumina ha un razionale di utilizzo.

Solitamente in questa condizione il trattamento è prettamente correlato all'ambito dietetico andando ad apportare nutrienti ricchi di proteine. Nella maggioranza dei casi presi in considerazione tuttavia si è resa necessaria infusione in via endovenosa dell'emoderivato.

Infine analizzando le richieste con annotato "altro" come motivazione più nel dettaglio si riscontrano diagnosi di diversa origine.

In alcuni casi, il prescrittore, ha indicato "altro" solamente per specificare in modo dettagliato la condizione del paziente, come nel caso di Ascite in DCP (duodenocefalopancreasectomia).

Rilevati 6 casi. Si tratta infatti di un intervento per carcinomi che interessano la testa, processo uncinato del pancreas, l'ampolla di Vater, duodeno e coledoco terminale oppure utilizzata come tecnica in alcune forme di pancreatite cronica.

A seguito di questo tipo di trattamento è chiaro che il paziente risconterà un deficit nell'assorbimento di vitamine e nutrienti e quindi l'albumina andrà a contrastare la condizione di malassorbimento.

In alcune casistiche, si va solamente a risolvere il malassorbimento concretizzato dalla presenza di pancreatite cronica senza l'ausilio dell'intervento chirurgico. (3 casi) Perciò anche in questi casi l'intenzione del medico specialista era quello di precisare la causa della sindrome da iponutrizione.

Un ulteriore esempio correlato al malassorbimento di nutrienti è il caso dello shock causato da malassorbimento da colite acuta. Riscontrato in 4 casi.

Ci sono delle circostanze inusuali nelle quali venivano richiesti dei flaconi di tale emoderivato.

La condizione di versamento pleurico bilaterale è rappresentata solo 4 delle casistiche. Questo, in quanto, utilizzo di albumina serve solo a far recuperare al paziente i valori soglia di albumina.

Un contesto simile evidenziato nello studio è il caso della Toracentesi, procedura medica mediante la quale si estrae del liquido pleurico accumulato nella cavità pleurica e si fa analizzare per caratterizzare la condizione clinica del paziente sottoposto a tale pratica. Successivamente alla raccolta ed analisi del liquido pleurico e trovata la patologia di base si passa all'infusione di albumina data dal fatto che una delle malattie riscontrate siano legate a casi di ipoalbuminemia.

Nella cachessia neoplastica, il paziente non più in grado di correggere in modo ottimale la sua progressiva riduzione di massa muscolare attraverso un supporto nutrizionale convenzionale, viene utilizzata l'albumina come reintegro. Durante lo studio sono stati rilevati 4 Casi.

Un caso di linfadenectomia lomboaortica in ovaio in cui è stata richiesta l'albumina. La terapia in questo caso consiste solo nell'andare a reintegrare la proteinemia deficitaria nel soggetto che ha subito l'intervento.

Situazioni di più recente studio in cui è implicato l'utilizzo di albumina umana per il loro trattamento è il caso di scompenso cardiaco refrattario e nel caso di sepsi con ipotensione grave.

Nella prima patologia citata (1 caso riscontrato nello studio). Recentemente si è infatti riconosciuto un ruolo dell'albumina collegato all'insorgenza di diverse condizioni cardiovascolari.

È il caso di cardiomiopatia ischemica, insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale, ictus e tromboembolismo venoso.<sup>53</sup>

All'albumina infatti si attribuisce attività antiplastrinica, anticoagulante, antiossidante e antinfiammatorie. La seconda condizione è caratterizzata da 3 casi rispetto alla totalità. Si tratta di una condizione che non trova un razionale nella letteratura messo in relazione con il trattamento con albumina umana. In tutti e tre i casi il valore di albumina o non è stata riportata o si trovava ad un valore superiore a 2,5 g/dl.

È bene evidenziare anche delle altre condizioni non attualmente avvalorate in modo opportuno dalla letteratura scientifica in cui è stata richiesta l'infusione del medicinale.

Appresa in 1 caso, la linforaggia in corso di debulking. Si tratta di una fuoriuscita della linfa dai vasi linfatici dovuta o ad eventi traumatici o chirurgici o patologici. La linfa composta anch'essa da albumina, avendo una fuoriuscita incontrollata si intende ripristinare il volume di tale composto all'interno dei vasi linfatici e riducendo l'edema formatosi.

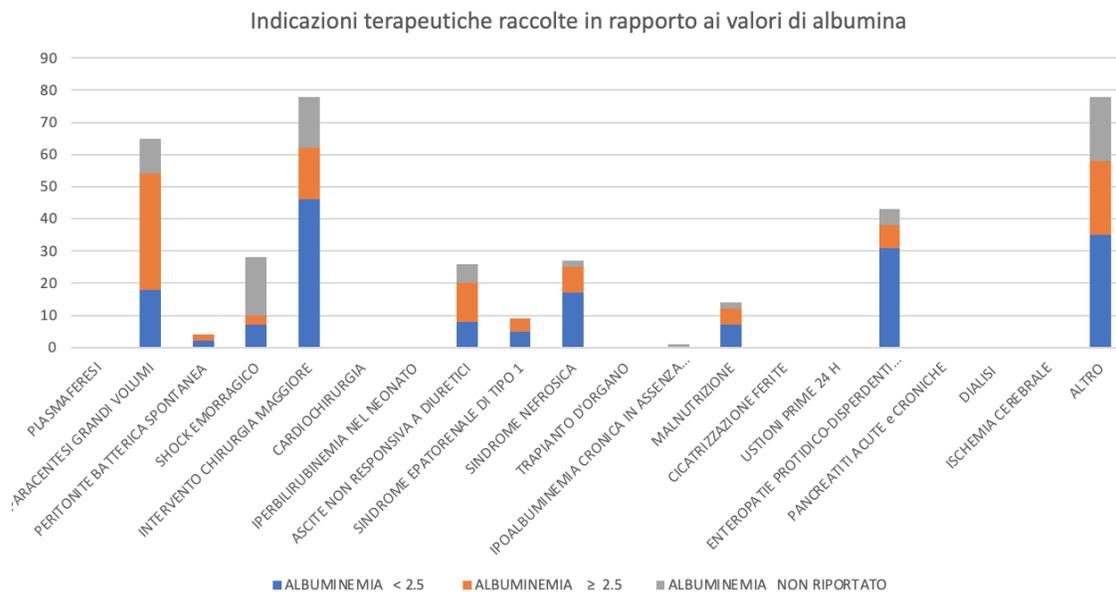
Fistola enterica invece presenta 5 casi rispetto al totale della sezione "altro" nelle motivazioni. Sono situazioni in cui si crea una comunicazione tra due sistemi (è il caso ad esempio si intestino e vescica o tra due porzioni di intestino) che nella normalità non si riscontrano. È infatti una condizione a seguito di un quadro infiammatorio già preesistente o risultato di un intervento chirurgico o di un'infezione.

A causa di questo "canale" si può riscontrare una fuoriuscita di materiale proteico che porta a un'ipoalbuminemia. In 3 casi su 5 i livelli di albuminemia erano coerenti con l'intervento farmacologico di infusione per reintegrare l'albumina.

Lo studio si è concentrato ad analizzare i valori di albuminemia in relazione alle richieste ricevute, rappresentandole graficamente.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE	ALBUMINEMIA			TOTALI PER PATOLOGIA
	< 2.5	≥ 2.5	NON RIPORTATO	
PLASMAFERESI				
PARACENTESI GRANDI VOLUMI	18	36	11	65
PERITONITE BATTERICA SPONTANEA	2	2	0	4
SHOCK EMORRAGICO	7	3	18	28
INTERVENTO CHIRURGIA MAGGIORE	46	16	16	78
CARDIOCHIRURGIA	0	0	0	0
IPERBILIRUBINEMIA NEL NEONATO	0	0	0	0
ASCITE NON RESPONSIVA A DIURETICI	8	12	6	26
SINDROME EPATORENALE DI TIPO 1	5	4	0	9
SINDROME NEFROSICA	17	8	2	27
TRAPIANTO D'ORGANO	0	0	0	0
IPOALBUMINEMIA CRONICA IN ASSENZA DI EDEMI e/o IPOTENSIONE ACUTA	0	0	1	1
MALNUTRIZIONE	7	5	2	14
CICATRIZZAZIONE FERITE	0	0	0	0
USTIONI PRIME 24 H	0	0	0	0
ENTEROPATIE PROTIDICO-DISPERDENTI e MALASSORBIMENTO	31	7	5	43
PANCREATITI ACUTE e CRONICHE	0	0	0	0
DIALISI	0	0	0	0
ISCHEMIA CEREBRALE	0	0	0	0
ALTRO	35	23	20	78
<b>TOTALE RICHIESTE</b>	<b>62</b>	<b>46</b>	<b>23</b>	<b>373</b>

*Figura 14 – Tabella con racchiuse le patologie riscontrate divise in base ai valori ematici noti e non di albumina.*



*Figura 15- Rappresentazione grafica delle varie patologie gestite attraverso richiesta di albumina umana in base ai valori ematici di albumina.*

*Dal grafico si può notare come la maggioranza delle richieste giunte durante il monitoraggio si attenevano alle indicazioni terapeutiche adeguate o occasionalmente appropriate e con valori di albumina inferiori alla norma. (176 richieste con albumina < 2,5 g/dl vs. 116 richieste con albumina ≥ 2,5 g/dl e 81 richieste con il valore non riportato)*

## 6.5.2. CONFRONTO DEL CONSUMO DI ALBUMINA TRA L'ANNO DELLO STUDIO E L'ANNO PRECEDENTE

All'interno della ricerca, ho voluto analizzare e confrontare i dati di prescrizione dell'albumina dell'anno precedente.

Da una prima analisi posso dire che il consumo dell'albumina si è ridotto nel periodo monitorato a seguito della nostra verifica dei moduli.

In un secondo momento ho analizzato i dati raccolti in maniera differente.

Attraverso il mio lavoro svolto la riduzione della richiesta di albumina ha subito un calo.

Andando a considerare l'anno antecedente alla raccolta dati il numero di flaconi erogati dalla farmacia ai reparti era un totale di 14517 flaconi.

Per quanto riguarda l'anno in esame si sono registrate 3928 movimentazioni della specialità in questione.

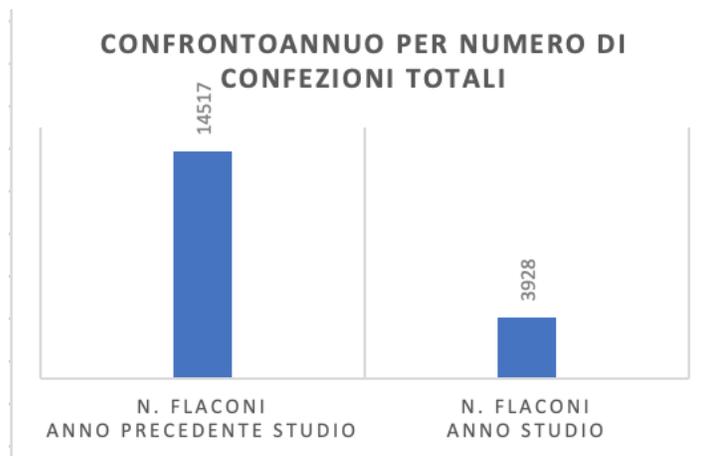


Figura 16 – Grafico rappresentativo del numero di flaconi totali di albumina erogati ai reparti nell'anno precedente allo studio correlato all'anno di studio.

Esaminando i dati da un'altra prospettiva e in maniera più accurata:

Ho prima di tutto suddiviso l'intero intervallo di studio in 2 semestri.

In questo modo ho raccolto su un file Excel, attraverso il software gestionale Dedalus, la movimentazione dei flaconi utilizzati durante i mesi della mia elaborazione e successivamente messi a confronto con i mesi del medesimo periodo antecedenti al mio studio.

### Primo Semestre

Nel primo semestre 2022 (dal mese di Luglio a Dicembre) si riscontra una tendenza in riduzione nella richiesta di albumina umana rispetto all'anno 2021. Infatti in questo intervallo di tempo si è passati da: anno 2021 con una distribuzione di 9172 flaconi ad una distribuzione di 2491 flaconi per l'anno 2022.

Entrando più nel dettaglio, si nota fin da subito un'inversione di marcia per quanto riguarda l'utilizzo dell'albumina per alcuni reparti con l'inizio della verifica, in particolare reparti come: medicina ed rianimazione. Questi ultimi infatti hanno da subito invertito il loro utilizzo massiccio di albumina.

(Per la rianimazione: 1097 flaconi. Vs 683 e per quanto riguarda la Medicina: 1654 flaconi per l'anno 2021 vs. 481 per l'anno 2022)

ANNO 2021						
Reparto	I TRIMESTRE			II TRIMESTRE		
	LUGLIO	AGOSTO	SETTEMBRE	OTTOBRE	NOVEMBRE	DICEMBRE
PS	0	0	0	0	0	0
MED	171	218	146	458	140	521
ONCO	23	16	10	34	0	0
RIANIMAZIONE	98	153	105	280	199	262
CHIR C	40	75	82	185	65	61
CHIR B	40	20	28	90	100	100
GINE	0	23	18	46	12	10
BLOCCO 1	84	84	41	105	115	151
BLOCCO 2	6	0	6	8	10	22
PNEUMO	2	0	0	0	4	0
SALA CESAREI	0	0	0	0	0	4
URO	26	0	15	40	0	0
REUMA	0	0	0	0	0	0
RIABILITAZIONE	4	0	0	0	6	10
MAL. INFETT.	3	0	0	0	0	0
NEURO	0	0	0	5	0	0
CARDIO	0	0	0	6	0	0
TOTALE MENSILI 2021	497	589	451	1257	651	1141

*Figura 17 - Tabella con dati raccolti riguardanti il numero di richieste di albumina giunte in farmacia nel primo semestre preso in esame (Luglio – Dicembre 2021)*

		ANNO 2022					
REPARTO	I TRIMESTRE			II TRIMESTRE			
	LUGLIO	AGOSTO	SETTEMBRE	OTTOBRE	NOVEMBRE	DICEMBRE	
PS	6	4	3	4	12	6	
MED	85	71	50	83	80	112	
ONCO	10	14	8	2	0	0	
RIANIMAZIONE	105	114	103	100	132	129	
CHIR C	50	70	51	37	17	6	
CHIR B	39	96	86	37	24	39	
GINE	15	0	31	0	0	14	
BLOCCO 1	82	105	60	50	96	66	
BLOCCO 2	0	4	0	14	3	0	
PNEUMO	8	2	2	10	0	4	
SALA CESAREI	0	4	0	0	0	0	
URO	0	6	71	24	6	4	
REUMA	0	0	4	0	0	0	
MALATTIE INF.	0	0	0	0	0	0	
CARDIOLOGIA	0	0	0	0	0	3	
ORTO	0	0	0	16	2	0	
TOTALE MENSILI 2022	400	490	469	377	372	383	

*Figura 18- Tabella con dati raccolti riguardanti il numero di richieste di albumina giunte in farmacia nel primo semestre preso in esame (Luglio – Dicembre 2022)*

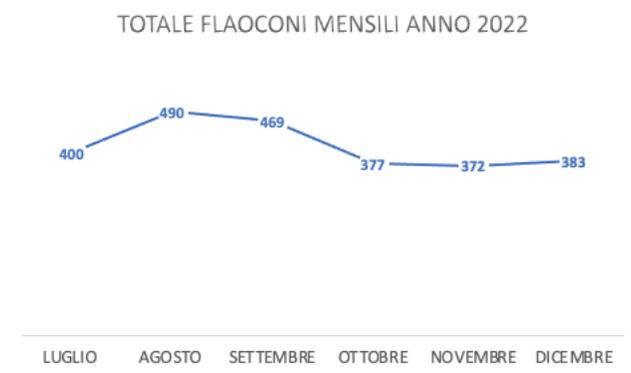
Altri reparti come le chirurgia C e B, il blocco operatorio nel primo trimestre non hanno subito variazioni nel numero di flaconi richiesti mensilmente rispetto all'anno precedente fin dall'inizio, ma nel secondo trimestre del primo semestre si iniziava a intravedere un cambio della modalità prescrittiva.

Un reparto che invece anziché diminuire il numero di richieste ha riscontrato un moderato aumento è l'urologia con 81 flaconi nell'anno 2021 e 111 flaconi relativi all'anno 2022.

È importante sottolineare che all'inizio dello studio, nel quale i reparti dovevano ancora comprendere in modo appropriato le indicazioni appropriate per poter richiedere/prescrivere l'albumina c'è stato un periodo di dialogo e tolleranza.

Per tanto i reparti sono stati sensibilizzati e avvisati di provvedere a richieste motivate mediante modulo specifico utilizzando in primis la formula utile a calcolare la quantità effettivamente da utilizzare e in seconda istanza seguendo la adeguatezza prescrittiva facendo riferimento alle linee guida ufficiali.

Perciò il grado di diminuzione del numero dei flaconi ha un andamento quasi lineare nei primi mesi



*Figura 19 – Andamento n. flaconi nei primi mesi di studio.*

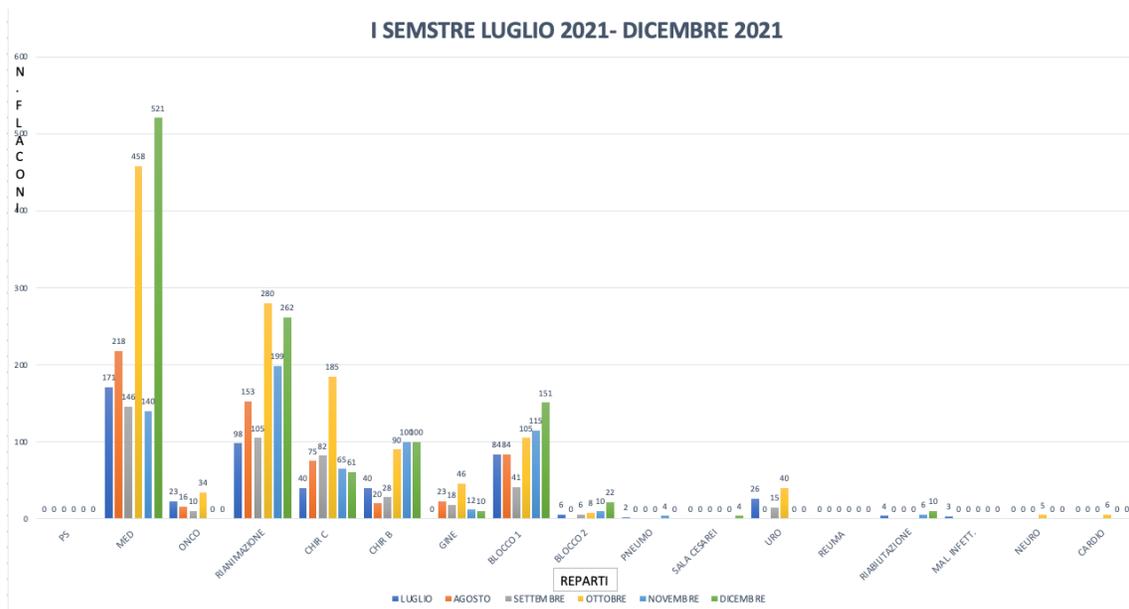
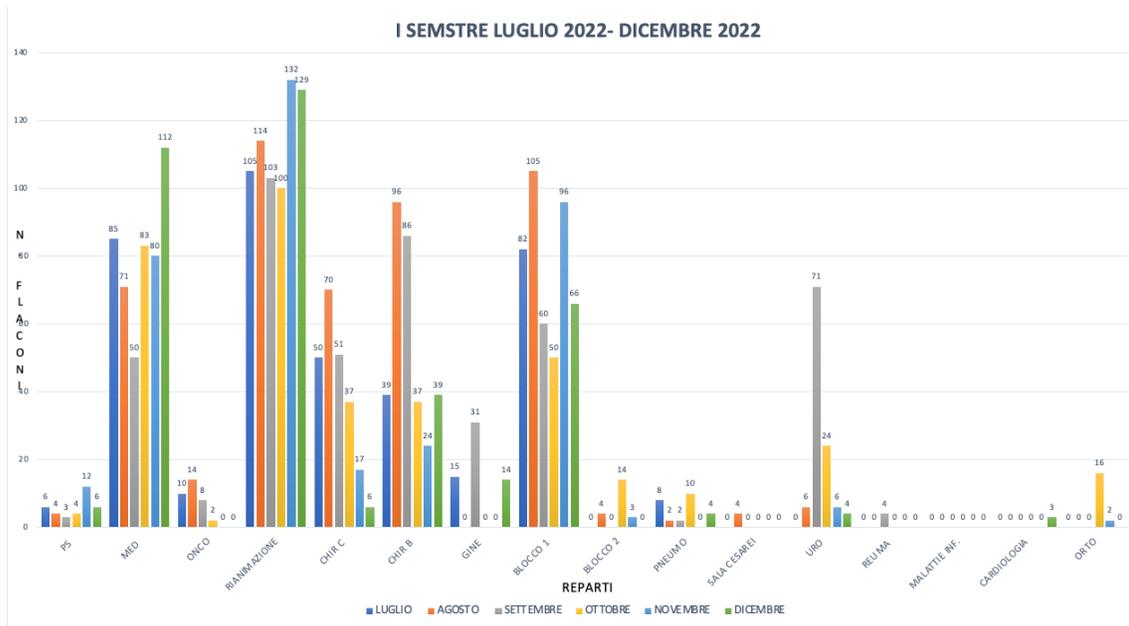


Figure 19 e 20 – Rappresentazioni grafiche delle prescrizioni suddivise per reparto e per mensilità divisi per semestre. Confronto tra primo semestre di attività e semestre precedente (intervallo Luglio - Dicembre 2022 vs. intervallo Luglio – Dicembre 2021)

## **Secondo semestre**

Continuando lo studio, durante i mesi da Gennaio a Giugno 2023, si è fatta ancora più rilevante la riduzione del numero di flaconi rispetto all'anno precedente, si è passati da un numero di 5345 flaconi per l'anno 2022 a 1437 flaconi richiesti per l'anno 2023.

Il dato è certamente confortante non solo in termini di costo, ma in termini di appropriatezza prescrittiva.

Nel caso in cui una richiesta che giungeva in farmacia non fosse "conforme" o non avesse tutte le indicazioni coerenti con l'infusione dell'emoderivato, ero incaricata di dialogare con il reparto al fine di spiegare la negazione dei flaconi.

Esaminando da un'altra prospettiva questi dati, il reparto che ha ridotto maggiormente il consumo dell'albumina è la medicina (come nel caso dello scorso semestre analizzato) andando a molto più che dimezzare i flaconi utilizzati mensilmente. (1568 flaconi semestre 2022 vs. 491 flaconi semestre 2023)

È il caso anche della rianimazione in cui i flaconi, in passato, non erano contingentati in questa modalità, ma erano di più facile reperimento. Anche per questo reparto si è registrata una tendenza nella riduzione molto rilevante (1448 flaconi vs. 268 flaconi)

Si nota poi una importante riduzione per il blocco operatorio 1. (682 flaconi vs. 279 flaconi)

Una tendenza alla diminuzione si ha anche nell'altro blocco operatorio (blocco operatorio 2) con una riduzione da 60 a 8 flaconi.

Chiaramente anche le due chirurgie hanno invertito il loro abuso di albumina riducendo anch'essi la tendenza all'utilizzo massivo di cui erano caratterizzate in passato.

(Chirurgia C: 589 flaconi vs. 120 flaconi. E Chirurgia B con: 574 flaconi vs. 144 flaconi)

Per il resto dei reparti, quali Pronto Soccorso, Oncologia, Reumatologia, Neurologia, Lung Unit, Urologia, ginecologia, Ortopedia, Cardiologia, la richiesta avveniva saltuariamente anche in passato, perciò non sono state rilevate notevoli differenze tra i mesi presi in esame.

REPARTI	ANNO 2022					
	I TRIMESTRE			II TRIMESTRE		
	GENNAIO	FEBBRAIO	MARZO	APRILE	MAGGIO	GIUGNO
PS	12	10	24	24	0	4
MED	193	354	290	153	578	0
ONCO	0	0	0	20	0	10
RIANIMAZIONE	220	291	259	238	216	224
CHIR C	75	78	104	101	126	105
CHIR B	100	115	90	120	109	40
GINE	24	0	10	0	0	10
BLOCCO 1	96	110	154	94	148	80
BLOCCO 2	20	0	10	18	0	12
PNEUMO	0	0	9	0	0	0
LUNG UNIT	0	0	0	0	2	4
URO	16	36	74	56	0	0
NEURO	0	0	8	0	0	0
MALATTIE INF.	16	44	0	0	0	0
CARDIOLOGIA	0	0	5	6	0	0
ORTO	0	0	0	0	0	0
TOTALE MENSILI 2022	772	1038	1037	830	1179	489

*Figura 21 - Tabella con dati raccolti riguardanti il numero di richieste di albumina giunte in farmacia nel primo semestre preso in esame (Gennaio- Dicembre 2022)*

ANNO 2023						
REPARTI	I TRIMESTRE			II TRIMESTRE		
	GENNAIO	FEBBRAIO	MARZO	APRILE	MAGGIO	GIUGNO
PS	11	0	2	8	1	10
MED	78	124	71	57	103	58
ONCO	12	0	0	0	6	2
RIANIMAZIONE	123	55	32	10	48	0
CHIR C	40	26	15	4	0	35
CHIR B	38	17	22	28	23	16
GINE	0	0	0	5	6	2
BLOCCO 1	79	71	48	26	29	26
BLOCCO 2	0	8	0	0	0	0
PNEUMO	0	0	0	6	0	0
SALA CESAREI	0	0	0	2	2	2
URO	2	8	3	9	0	0
CARDIOLOGIA	0	0	4	8	0	0
ORTO	0	0	0	0	16	0
TOTALE MENSILI 2023	383	309	197	163	234	151

*Figura 22 - Tabella con dati raccolti riguardanti il numero di richieste di albumina giunte in farmacia nel primo semestre preso in esame (Gennaio – Dicembre 2023)*

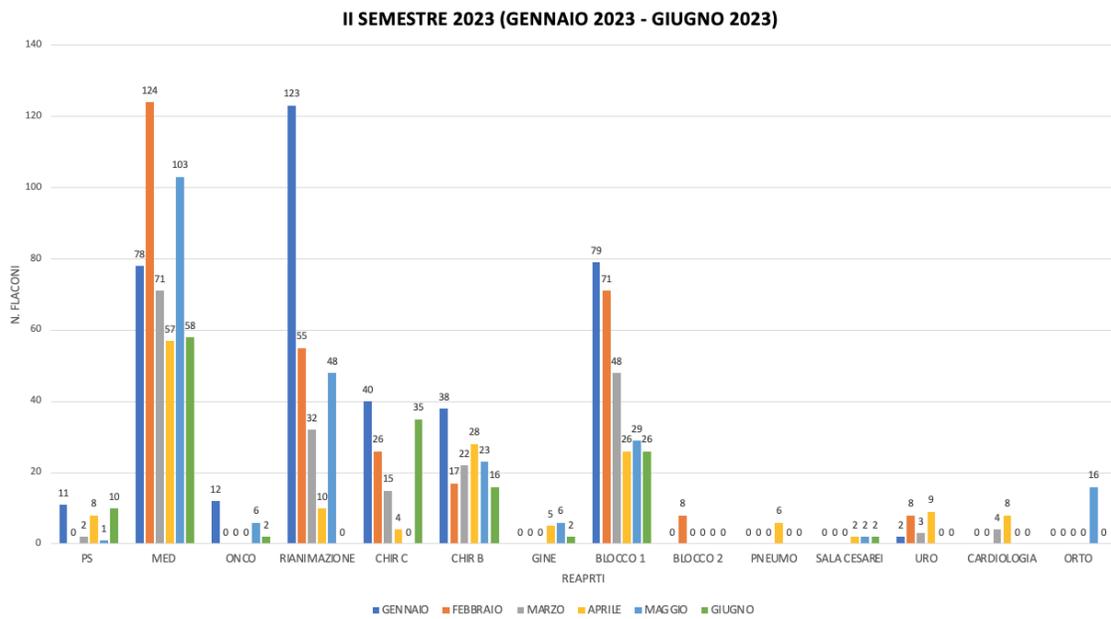
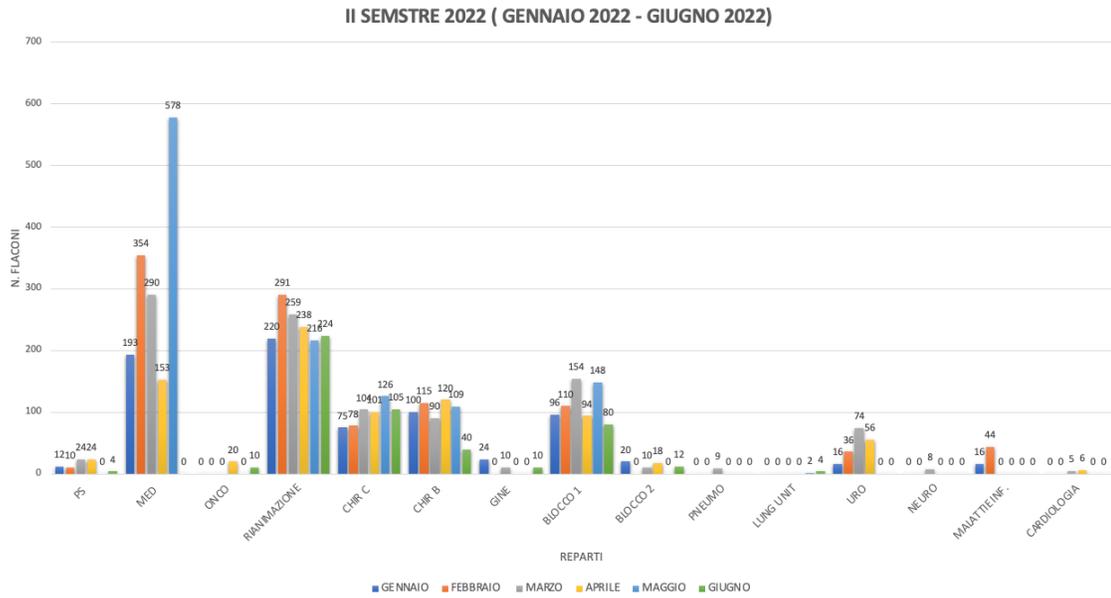


Figure 23 e 24 - Rappresentazioni grafiche delle prescrizioni suddivise per reparto e per mensilità divisi per semestre. Confronto tra primo semestre di attività e semestre precedente (intervallo Gennaio - Giugno 2022 vs. intervallo Gennaio - Giugno 2023)

#### **6.5.4. ANALISI DEI DATI CLINICI DEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON ALBUMINA**

l'aspetto più importante dello studio è il monitoraggio dei parametri clinici dei pazienti in trattamento con l'emoderivato in questione.

Al momento della richiesta motivata sono stati rilevati i valori di albuminemia dei pazienti a cui era somministrata l'albumina, in accordo con il laboratorio analisi.

Successivamente sono stati ricercati i valori ematici relativi alla carenza della proteina a distanza di qualche giorno (ad intervalli non regolari per ogni paziente), in modo da poter comprendere se l'efficacia del farmaco fosse comprovata.

Successivamente i pazienti privi di dati ematici sono stati esclusi dall'analisi dell'andamento.

Il resto dei pazienti presi in considerazione sono stati suddivisi in base alle patologie trattate con infusione di albumina.

In alcuni casi il prelievo ematico era stato fatto solamente in una sola occasione o non si è rilevato alcun valore.

Si fa in special modo riferimento ai casi di paracentesi, nella quale il paziente viene ricoverato e vengono asportati dall'addome i liquidi ascitici per ridurre la pressione sugli organi interni attraverso una siringa.

Quindi in questo primo caso non si riusciva a comprendere nello specifico le condizioni del paziente.

Si fa riferimento poi alle situazioni di ipoalbuminemia cronica in cui i pazienti in terapia mostravano solamente due misurazioni all'atto della somministrazione, perciò anche per questa condizione i pazienti sono stati esclusi dallo studio dell'andamento.

Un secondo caso è quello del miglioramento delle condizioni del paziente dopo l'integrazione dell'albumina.

In questa occasione i valori rientrano nella soglia minima o addirittura la oltrepassavano e arrivano a livello regolari.

Analizzando i valori di laboratorio, ho preso in considerazione almeno 3 misurazioni, come già detto in precedenza, in modo da poter ricavare dei dati sufficienti a dare un'idea di un andamento nel post infusione.

In questo caso rientrano i trattamenti di albumina per intervento chirurgico, ascite non responsiva a diuretici, condizioni di malnutrizione, sindrome nefrosica ed enteropatie protidico-disperdenti.

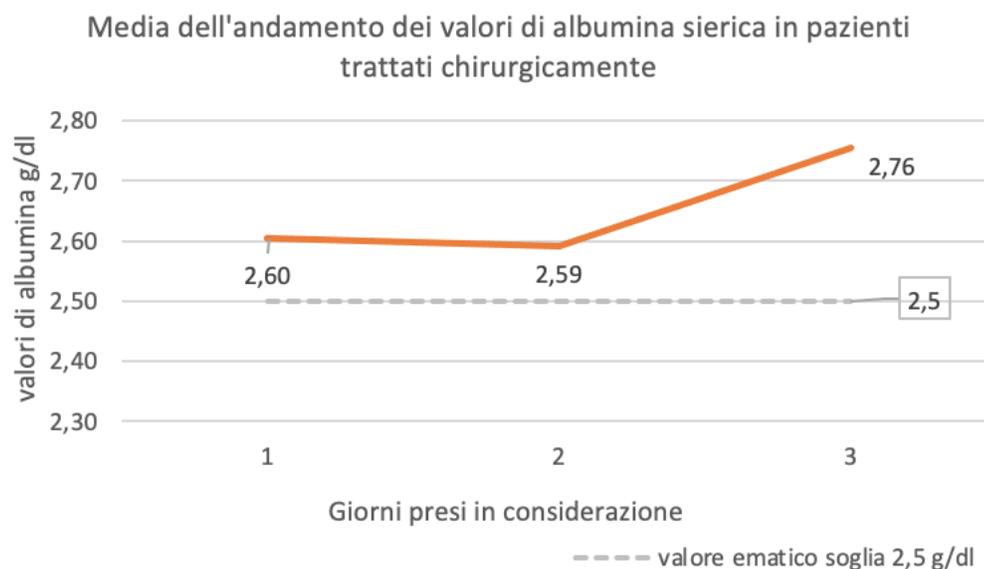


Figura 25 – mostra la media dell'andamento dei pazienti trattati con albumina umana nel caso di intervento chirurgico maggiore. La maggior parte dei pazienti mostrava un andamento positivo (Nel 72,41% dei casi totali)

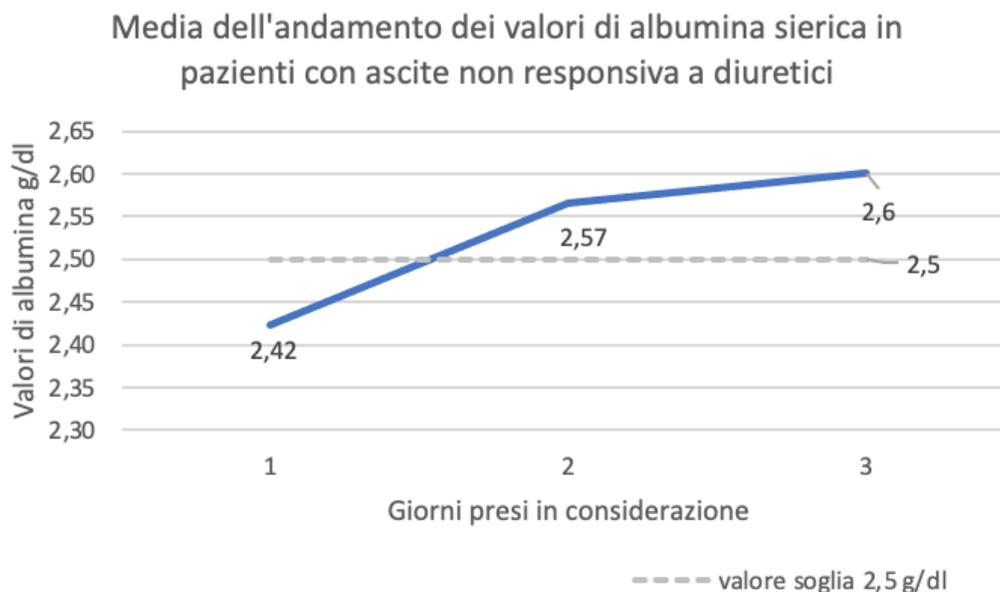


Figura 26 - media dei valori di albumina in pazienti trattati in condizione di ascite non responsiva a diuretici (57,14 il % dei casi totali evidenziava un andamento in positivo rispetto alla soglia di 2,5 g/dl)

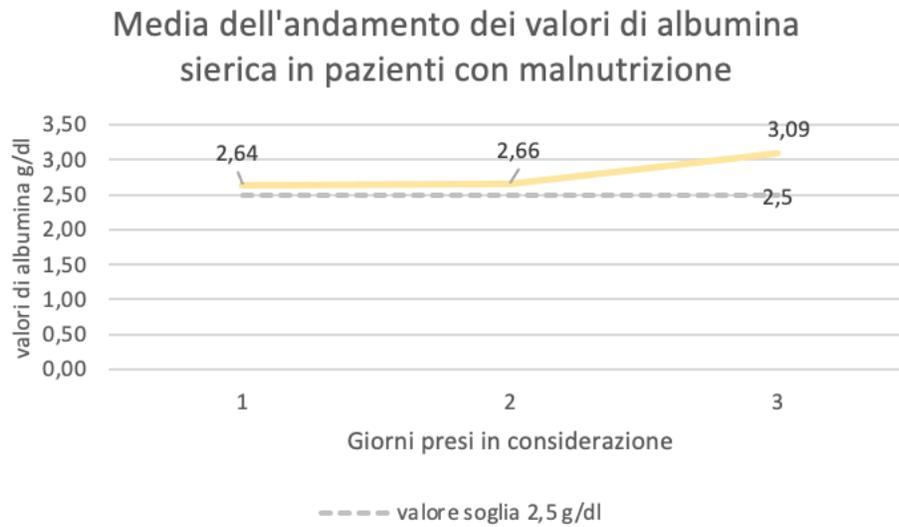


Figura 27 - mostra la media dell'andamento dei pazienti trattati con albumina umana nel caso di malnutrizione. (83,33% dei pazienti in trattamento con albumina ha mostrato un rientro dei parametri ematici di albumina a livelli ottimali)

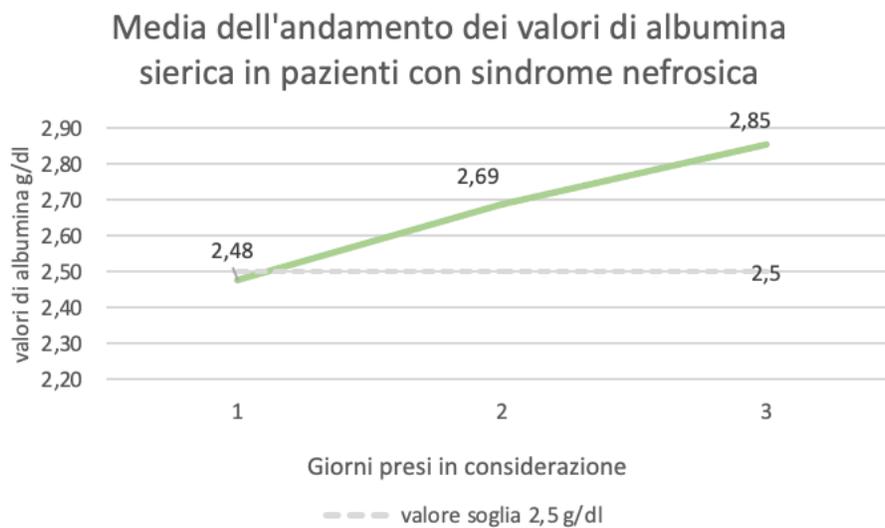
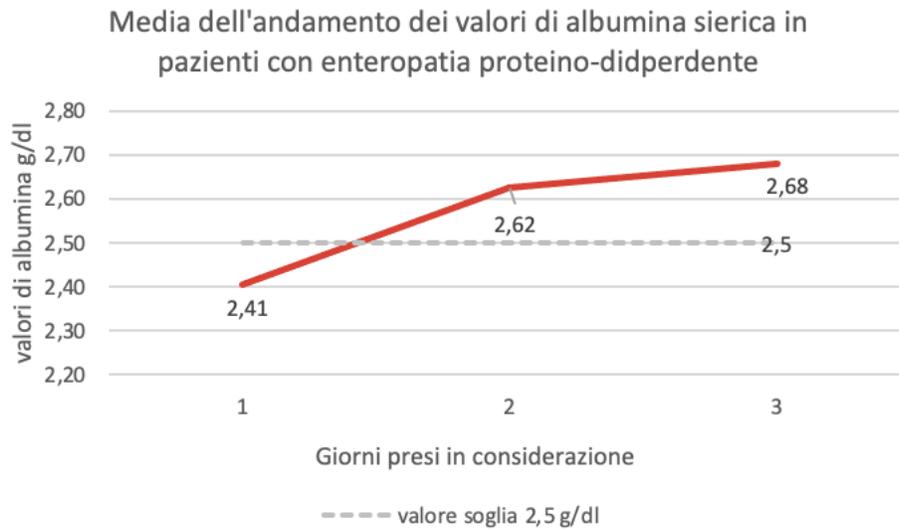


Figura 28 – media dei valori di albumina in pazienti trattati in sindrome nefrosica. (87,50% dei pazienti ha riscontrato un miglioramento dei parametri ematici di albumina.)



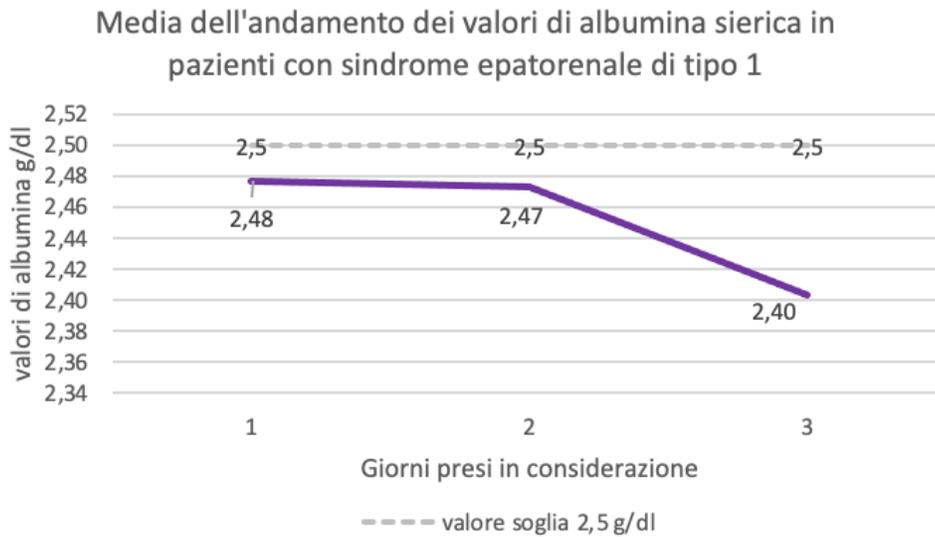
*Figura 29 – Rappresenta la media dei valori di albumina in pazienti trattati in caso di enteropatie protidico- disperdenti. (69,23 % dei pazienti hanno riscontrato un andamento in aumento dei valori ematici)*

In questo secondo caso l'andamento dei valori di albumina nella maggior parte dei pazienti presi in considerazione mostra un andamento fino al di sopra del valore soglia (2,5g/dl) ed evidenzia un andamento in incremento nel giorno di misurazione 3.

Le situazioni descritte sopra sono, di fatto, le condizioni appropriate per la terapia con l'emoderivato annoverate dalle ricerche scientifiche finora condotte.

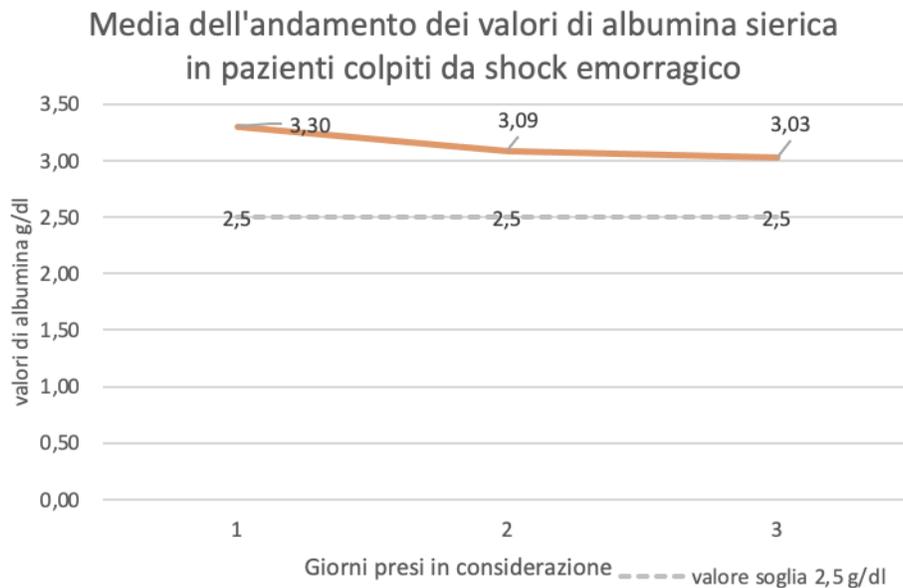
La terza possibilità riscontrata è quella di avere dei pazienti che non rispondono alla terapia e rimangono stabili a valori soglia o peggiorano i loro valori ematici.

È il caso di prescrizioni giunte in farmacia con la diagnosi: sindrome epatorenale tipo 1, shock emorragico e altro.

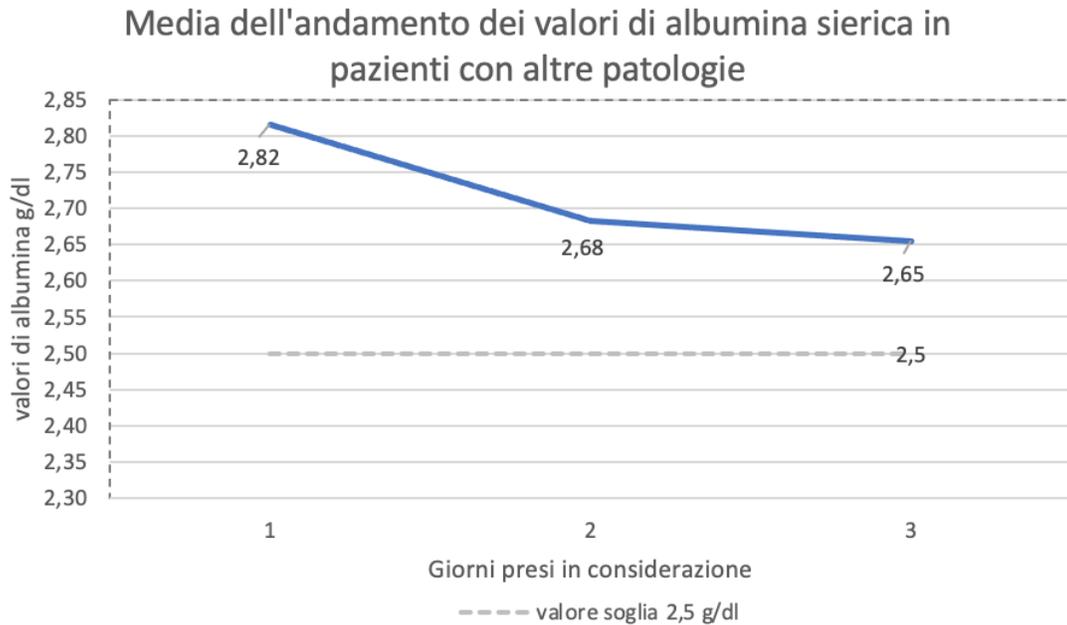


*Figura 30 – media dell'andamento dei valori ematici in pazienti affetti da sindrome epatorenale di tipo 1. (il 66,67 % dei casi ha un andamento negativo)*

L'andamento negativo dei valori ematici di questo tipo di pazienti, fa riferimento al fatto che si tratta di una patologia con una prognosi nella maggior parte dei casi infausta ad andamento rapido, quindi il trattamento con albumina è una terapia di supporto al mantenimento della sopravvivenza per questi soggetti.



*Figura 31 – Media dell'andamento dei valori in pazienti con shock emorragico. (Nel 66,67% dei casi si riscontra una riduzione dei valori di albumina) In questo tipo di condizione si tratta di un trattamento volto a risolvere temporaneamente la fuoriuscita di liquidi in una situazione di criticità ed urgenza.*



*Figura 32- Media dei valori ematici dei pazienti trattati con albumina nei casi segnalati dal medico prescrittore da "altro". (il 61,5% dei pazienti ha riscontrato un effetto negativo rispetto all'infusione di albumina)*

Molto spesso si tratta di patologie non elettive o parzialmente appropriate per questo tipo di terapia e questo infatti si riflette graficamente. Inoltre ci sono casi in cui i valori ematici partivano già da una condizione in cui erano sopra la soglia minima di 2,5 g/dl perciò ancora di più si evidenzia la completa assenza di indicazioni terapeutica in accordo con la letteratura scientifica.

L'analisi mette in risalto che nella maggioranza delle rilevazioni i pazienti hanno ottenuto degli esiti positivi con il rientro dei parametri ematici a livelli fisiologici.

Inoltre si sottolinea ancora maggiormente quanto più viene affermato dalle evidenze scientifiche, queste condizioni riscontrate sono infatti elencate non solo all'interno delle Note AIFA come indicazioni terapeutiche adeguate, ma vantano anni di studio e pubblicazioni che affermano la loro efficacia clinica.

### 6.5.5. CONFRONTO DI SPESA TRA I DUE SEMESTRI

Analizzando i dati del consumo di albumina si evince che a partire da Luglio 2021 fino a Giugno 2022 sono stati acquistati 14517 flaconi di albumina contro i 3928 nell'anno 2022-2023

In termini di spesa nell'anno 2021- 22 l'importo è pari 284.553,00 €, mentre per il 2022-23 è pari a 76.998,00 €.



Figura 33 – Grafico relativo alla spesa dei flaconi pre e post monitoraggio/verifica.

La differenza seppur a prima vista non rilevante deve far riflettere che il monitoraggio più rigoroso si è constatato nel secondo semestre, perciò si è andati a suddividere l'anno in 2 periodi.

Iniziando dal primo semestre il costo totale annuo riferito all'anno precedente a quello preso in studio è stato di 179.771,20 €.

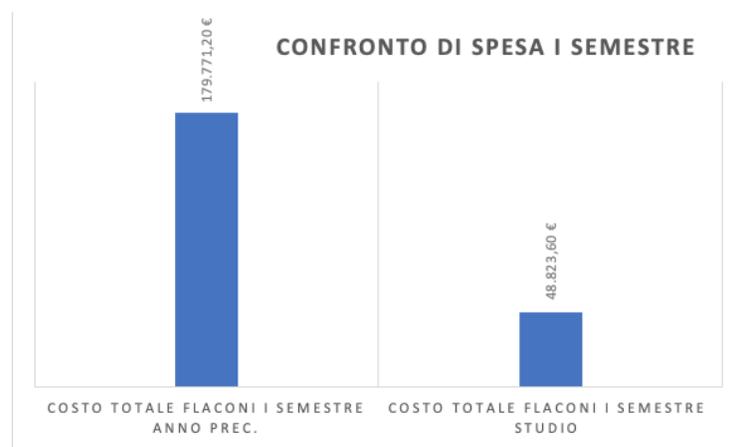
Confrontandolo con il semestre dell'anno successivo preso in esame (48.823,60 €)

La differenza tra le due somme ammonta a 130.947,60 €.

Da considerare che durante i primi mesi si è cercato di gestire le richieste dei flaconi in modo accondiscendente, mentre nel secondo semestre si è entrati maggiormente nel vivo della campagna di sensibilizzazione all'utilizzo dell'emoderivato e di conseguenza le richieste venivano annullate.

Costi relativi al primo semestre preso in considerazione:

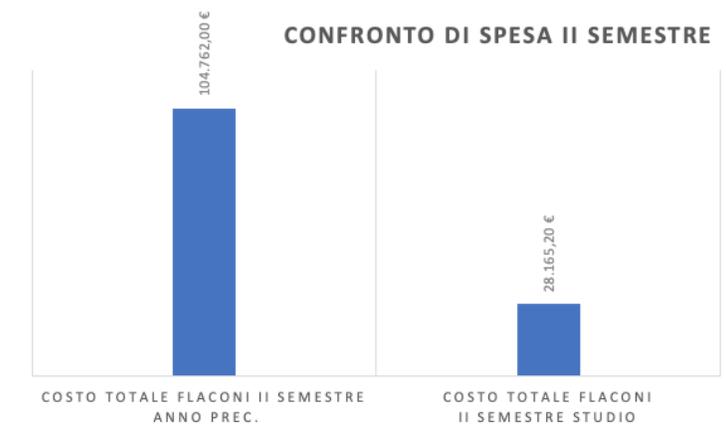
COSTO TOTALE FLACONI I SEMESTRE ANNO PREC.	179.771,20 €
COSTO TOTALE FLACONI I SEMESTRE RICERCA	48.823,60 €



*Figura 34 - Si mette in evidenza l'inizio del monitoraggio sull'utilizzo dell'albumina in base alle indicazioni terapeutiche appropriate e si nota un decremento generale della spesa relativo solamente all'emoderivato, confrontando il primo semestre dell'anno precedente contro il primo semestre dell'anno dello studio.*

Costi relativi a secondo semestre preso in studio:

COSTO TOTALE FLACONI II SEMESTRE ANNO PREC.	104.762,00 €
COSTO TOTALE FLACONI II SEMESTRE RICERCA	28.165,20 €



*Figura 35 - : si mette in evidenza l'inizio del monitoraggio sull'utilizzo dell'albumina in base alle indicazioni terapeutiche appropriate e si nota un decremento maggiore della spesa confrontando il secondo semestre dell'anno precedente contro il secondo semestre dell'anno dello studio.*

Una seconda considerazione importante va fatta sulla variazione del prezzo dell'albumina. Nell'anno 2021 fino al 1° Luglio 2022 il prezzo per ogni flacone di emoderivato era 19,60 €. A causa della carenza della raccolta di sangue anche il costo degli emoderivati, come l'albumina ha subito un incremento, infatti, con l'inizio del mio lavoro il prezzo è aumentato fino ad arrivare a 21,00 € cadauno. Quindi c'è da evidenziare che la somma pagata nel secondo semestre del 2022 in realtà considerando il costo totale annuo preso in esame non era 76.988,80 € ma di 82.488,00 €.

Ho mantenuto il prezzo precedente nei grafici descritti in precedenza per cercare di confrontare alla pari il numero di flaconi utilizzati ed il relativo costo.

La situazione appena descritta tuttavia, non modifica più di tanto l'andamento economico relativo al prodotto studiato, con il prezzo aggiornato.

Perciò per quanto riguarda il primo semestre il totale reale ammonta a 30.177,00 € e la quota relativa al secondo semestre è di 52.311,00 €

## 7. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Fin dal 1942 l'albumina umana è stata utilizzata in ambito medico per le più disparate condizioni cliniche. L'albumina umana ha infatti un ruolo fondamentale nella regolazione di diversi stati patologici, dal mantenimento della pressione oncotica del plasma circolante, al trasporto di numerose sostanze endogene ed esogene, all'azione come antiossidante, antitrombotico e antinfiammatorio.

Nonostante tutte le attività appena sopraelencate, la letteratura scientifica riconosce solamente alcuni limitati utilizzi coerenti della sostanza. Oggi nella pratica medica ospedaliera di frequente ci si trova davanti ad un significativo problema di sovra-utilizzo di tale emoderivato, riscontrando in diversi casi di prescrizioni non allineate alle corrette indicazioni terapeutiche, molte volte indotte da lavori e pubblicazioni di scarsa valenza scientifica.

Considerando l'albumina come una risorsa di non facile reperimento, il mio obiettivo è stato quello di verificare le richieste di somministrazione di albumina e le sue relative indicazioni terapeutiche secondo le linee guida basate sulle evidenze scientifiche ad oggi disponibili.

L'inizio della campagna di sensibilizzazione sul corretto utilizzo dell'albumina è stato difficoltoso, dovuta al fatto che, nel periodo precedente al mio studio non c'era un opportuno metodo di valutazione delle indicazioni terapeutiche legate all'infusione dell'emoderivato e soprattutto non c'era una metodica di prescrizione che rispettasse le linee guida e una persona dedicata a ciò.

Una volta analizzati i moduli di richiesta si confrontavano con i parametri clinici.

La mia attività ha portato ad un confronto con i reparti e i medici prescrittori, responsabilizzandoli e con effetti in termini di appropriatezza.

Diversi studi, infatti, hanno evidenziato che l'adozione di linee guida rigorose e strategie mirate si può ridurre l'uso inappropriato e i suoi conseguenti costi sanitari. (Gales e Erstad, 1992, Martelli et al. 2003, Stumpf et al. 1991, Debrix et al. 1999).

A conferma di quanto appena affermato si è infatti notato che, nella struttura ospedaliera oggetto di studio, dopo una attenta raccolta dei dati delle prescrizioni giunte in farmacia interna essi suggeriscono che nell'intervallo guidato dal lavoro di monitoraggio si sono evidenziati degli effetti benefici, tra cui la riduzione dell'uso inappropriato di HSA e costi minori per la struttura sanitaria.

Analizzando il reparto di Unità Intensiva, si arriva a fare un'ulteriore considerazione: l'utilizzo di albumina nel caso di pazienti settici, anche se non considerato un utilizzo canonico, può portare ad ottenere una riduzione del tempo di degenza del paziente in terapia intensiva, andando a permettere un miglioramento della sopravvivenza e liberando risorse per altri degenti.

Un'ulteriore motivazione a favore di quanto espresso sopra, si registra un minor tempo di degenza per un paziente trattato con albumina.

È importante affermare quindi che la figura del farmacista è di fatto necessaria, svolgendo un ruolo chiave all'interno della struttura ospedaliera nel superamento di lacune riguardanti la sensibilizzazione degli operatori sanitari alle linee guida da seguire per la prescrizione di tale emoderivato e la verifica dell'appropriatezza prescrittiva.

I farmacisti infatti sono membri di fondamentale importanza nel team multidisciplinare per il processo decisionale sui farmaci somministrati.

Il mio elaborato ha comportato significativi cambiamenti riguardanti il consumo nella Casa di Cura P.O. Pederzoli, anzitutto per quanto concerne la riduzione dei consumi di albumina con una variazione assoluta di 10.589 flaconi (14.517 flaconi nel periodo antecedente allo studio Vs. 3.928 Flaconi nell'anno preso in considerazione per lo studio)

In secondo luogo, ho riscontrato un miglioramento nella appropriatezza prescrittiva non solo mediante la presenza della modulistica personalizzata (molto spesso scambiata per un mero metodo dissuasivo di prescrizione e non come strumento di appropriatezza prescrittiva e indagine epidemiologica) e dei valori ematici, ma soprattutto attraverso il dialogo con il medico prescrittore.

Il cambiamento inevitabilmente ha dato i suoi risultati anche in termini di una migliore qualità dell'assistenza al paziente.

In conclusione con questo mio lavoro abbiamo dimostrato quanto è importante il ruolo del farmacista clinico all'interno di una realtà ospedaliera.

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Dott.ssa Antonietta Vozza, Prof. Antonio Leonardi, Prof. Fabrizio Pane, Dott.ssa Carla Riganti. Protocollo sull'uso appropriato dell'albumina. [internet] Available from: [https://www.policlinico.unina.it/archivio\\_documenti/2021/DEL/del118\\_all.pdf](https://www.policlinico.unina.it/archivio_documenti/2021/DEL/del118_all.pdf)
2. Paolo Caraceni, Paolo Angeli, Daniele Prati, Mauro Bernardi, Giancarlo M. Liembruno, Francesco Bennardello, Pierluigi Piccoli, e Claudio Velati. AISF-SIMTI position paper: the appropriate use of albumin in patients with liver cirrhosis", [internet], Gennaio 2016;8-22 DOI 10.2450/2016.0294-15 Available from: <https://www.aocz.it/files/Reparti/SIT/Allegati/Raccomandazioni%20AISF-SIMTI%202016-uso%20appropriato%20albumina.pdf>
3. 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; 58:1836-46
4. Aurobindo Pharma Italia S.r.l. Cosa sono i codici ATC nei prodotti farmaceutici. [INTERNET]. Available from: <https://www.aurobindoitalia.it/atc-farmaci/>.
5. Dott.ssa Anna Marra. Classificazione ATC/DDD. Università degli studi di Ferrara. [internet] available from: <https://docente.unife.it/anna.marra/materiale-didattico/farmacia-ospedaliera-materiale-didattico/il-metodo-di-classificazione-atc-ddd>.
6. Sandro Tognazzo, Antonio Russo, Ivan Rashid e Associazione Italiana Registri Tumori. Qualità dei flussi informativi, metodologie d'integrazione e definizione automatica della casistica nei registri Tumori. Capitolo 6. Available from: <https://www.registri-tumori.it/cms/FLUSSI2011/cap6>.
7. Ministro della Salute. Farmaci emoderivati. sito Aifa. Available from: <https://www.aifa.gov.it/emoderivati>
8. Ministero della Salute. Autorizzazione dei farmaci. Sito di AIFA. Available from: <https://www.aifa.gov.it/autorizzazione-dei-farmaci#:~:text=Per%20essere%20commercializzato%20in%20Italia,sicurezza%20ed%20efficacia%20del%20medicinale>.
9. Ministero della Salute. Sito Aifa. Autorizzazione dei farmaci. Available from: <https://www.aifa.gov.it/autorizzazione-dei-farmaci>
10. Ministero della Salute. Sito Aifa. Autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali. Available from: <https://www.aifa.gov.it/-/autorizzazione-all-immissione-in-commercio-dei-medicinali>
11. Ministero della Salute. Sito Aifa. Procedura di autorizzazione centralizzata. Available from: <https://www.aifa.gov.it/procedura-di-autorizzazione-centralizzata>
12. Sito Ministero della Salute. Autorizzazione all'immissione in commercio a seguito di procedure europee - procedure di mutuo riconoscimento e decentrata. Available from: <https://www.salute.gov.it/portale/medicinaliVeterinari/dettaglioContenutiMedicinaliVeterinari.jsp?lingua=italiano&id=564&area=veterinari&menu=immissione&tab=1>
13. Federica Mirici Cappa. Studio delle proprietà oncotiche e non oncotiche dell'albumina nel paziente con cirrosi epatica e ascite. Pubblicato nel 2012. Università degli studi di Bologna. Tesi di dottorato. Available from: [https://amsdottorato.unibo.it/4737/1/TESI\\_Dottorato\\_Mirici\\_Federica2012.pdf](https://amsdottorato.unibo.it/4737/1/TESI_Dottorato_Mirici_Federica2012.pdf)

14. Farindustria. L'uso delle soluzioni di albumina umana in Italia. Available from: [https://www.farindustria.it/app/uploads/2017/12/24\\_10albumina\\_doppie.pdf](https://www.farindustria.it/app/uploads/2017/12/24_10albumina_doppie.pdf)
15. Ministero della Salute. Foglietto illustrativo Albumeon 200 g/l, soluzione per infusione. Sito AIFA pubblicato il 11 Giugno 2021. Available from : [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000735\\_043358\\_RCP.pdf&sys=m0b1l3#:~:text=5.2%20Proprietà%20farmacocinetiche,%2D60%25%20nello%20spazio%20extravascolare](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000735_043358_RCP.pdf&sys=m0b1l3#:~:text=5.2%20Proprietà%20farmacocinetiche,%2D60%25%20nello%20spazio%20extravascolare)
16. Rajiv Jalan, Mauro Bernardi. Effective albumin concentration and cirrhosis mortality from concept to reality. *Journal of Hepatology* 2013 vol. 59 ÿ 918–920.
17. Margaron MP, Soni NC. Changes in serum albumin concentration and volume expanding effects following a bolus of albumin 20% in septic patients. *Br J Anaesth.* 2004 Jun;92(6):821-6. doi: 10.1093/bja/aeh111. Epub 2004 Apr 2. PMID: 15064244.
18. Ministero della Salute. Foglietto illustrativo albumina Grifols 50 g/l, 200 g/l, 250 g/l, soluzione per infusione. Sito AIFA pubblicato il 15 Gennaio 2021. Available from: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_001305\\_034611\\_FI.pdf&sys=m0b1l3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001305_034611_FI.pdf&sys=m0b1l3)
19. Stephane Arques. Human serum albumin in cardiovascular diseases. Service de Cardiologie, Centre hospitalier Edmond Garcin, Aubagne, France. *European Journal of Internal Medicine* 52 (2018) 8–12.
20. Ministero della sanità. Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza. Bollettino informazione sui farmaci. L'albumina umana nella pratica clinica. Anno V – Bimestrale n. 3/98 aggiornamenti. Available from: [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_259\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_259_allegato.pdf)
21. Sito Aifa. Note Aifa – Nota 15. Available from: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_001305\\_034611\\_RCP.pdf&sys=m0b1l3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001305_034611_RCP.pdf&sys=m0b1l3)
22. Marcelo Kugelmas, Michelle Loftus, Emily J. Owen, Hani Wadei, Sammy Saab. Expert perspectives for the pharmacist on facilitating and improving the use of albumin in cirrhosis. *M J HEALTH-SYST PHARM.* Volume 80 – n. 30. 1 Luglio 2023.
23. Azienda Sanitaria Locale Sanluri. Prontuario ADI farmacologico, nutrizione enterale, medicazioni speciali, disinfettanti. Edizione Dicembre 2016. Available from: [https://www.aslsanluri.it/documenti/6\\_448\\_20181212101133.pdf](https://www.aslsanluri.it/documenti/6_448_20181212101133.pdf)
24. Flavio Arienti, Anna Poli, Fernando Ravagnani. Linee guida interne: Raccomandazioni per l'uso clinico di albumina umana. 16 Settembre 2010. Available from: [https://www.istitutotumori.mi.it/documents/848032/1531551/7\\_Raccomandazioni+sull%27uso+clinico+di+albumina+umana+%28in+revisione%29.pdf/b01d415d-39b7-d1bb-c5ad-2435737080a2](https://www.istitutotumori.mi.it/documents/848032/1531551/7_Raccomandazioni+sull%27uso+clinico+di+albumina+umana+%28in+revisione%29.pdf/b01d415d-39b7-d1bb-c5ad-2435737080a2)
25. Figura 5- <https://medicinaonline.co/2018/04/21/paracentesi-a-cosa-serve-complicanze-diagnostica-ascite/>
26. Figura 6- Immagine Blausen.com staff (2014). "Medical gallery of Blausen Medical 2014". *WikiJournal of Medicine* 1 (2). DOI:10.15347/wjm/2014.010. ISSN 2002-4436.
27. Pau Sort, M.D., Miquel Navasa, M.D., Vicente Arroyo, M.D., Xavier Aldeguer, M.D., Ramon Planas, M. D., Luis Ruiz-del-Arbol, M.D., Lluís Castells, M.D., Victor Vargas, M.D., Germà Soriano, M.D., Mónica

Guevara, M.D. Pere Ginès, M.D., and Joan Rodés. Effect of intravenous Albumin on Renal Impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. Published August 5, 1999, *N Engl J Med* 1999;341:403-409, vol 341, n. 6

28. Ministero della Salute. Note AIFA 2004: nota 15- Albumina umana. Available from: [https://www.aifa.gov.it/note-aifa#:~:text=Le%20Note%20AIFA%20sono%20lo,Servizio%20Sanitario%20Nazionale%20\(SSN\).](https://www.aifa.gov.it/note-aifa#:~:text=Le%20Note%20AIFA%20sono%20lo,Servizio%20Sanitario%20Nazionale%20(SSN).)

29. Ministero dell'Economia e Finanze. Piano terapeutico. Available from: [https://sistemats1.sanita.finanze.it/portale/piani-terapeutici#:~:text=Il%20Piano%20Terapeutico%20\(PT\)%2C,la%20continuità%20terapeutica%20Ospedal e%2DTerritorio%2C](https://sistemats1.sanita.finanze.it/portale/piani-terapeutici#:~:text=Il%20Piano%20Terapeutico%20(PT)%2C,la%20continuità%20terapeutica%20Ospedal e%2DTerritorio%2C)

30. Chiarimenti Piani Terapeutici web based. Sito AIFA. Available from: - <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-chiarimenti-piani-terapeutici-web-based>

31. Pose E, Piano S, Juanola A, Ginès P. Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2024 Apr;166(4):588-604.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2023.11.306. Epub 2024 Jan 19. PMID: 38246506.

32. European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. Received 28 March 2018, Accepted 28 March 2018, Available online 10 April 2018, Version of Record 16 July 2018.

33. Vittoria Petrellese, Nadia De Marco, Raffaella Mele. Indicazioni sull'uso clinico dell'albumina. Ospedale Pellegrini, U.S.L. 1 NA. Campania. *Bollettino Sifo* Vol. 41 n. 2.

34. Featherstone PJ, Ball CM. From conflict to controversy: the use and abuse of human albumin solutions after the Second World War. *Anaesth Intensive Care*. 2023 Nov;51(6):368-371. doi: 10.1177/0310057X231199368. PMID: 37882577; PMCID: PMC10604385.

35. G.calabrò, R.Colasanti, M.R.Vesta, M.Triassi, E.Iorfida. Indagine sul consumo di albumina umana presso l'Azienda Universitari Policlinico di Napoli Federico II, Napoli. *Bollettino Sifo*. Vol. 44 n. 3.

36. A. Barbieri, S. Bonetta, F. Carcò, S. Gatti, R. Mari, S. Perazzo, G. Pronsati. Analisi retrospettiva sull'utilizzo di albumina nell'ASL 11 di Vercelli. *Bollettino Sifo*, Vol 16 n. 3.

37. The Albumin Reviewers (Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li WP, Li L, Schierhout G). Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD001208, pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD001208.pub2.

38. 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. doi: 10.1056/NEJMoa040232. PMID: 15163774.

39. A. Barbieri, S. Perazzo, S. Bonetta, M. Giolito. Farmacosorveglianza del razionale uso clinico dell'albumina. *Giornale italiano di farmacia clinica*, 18, 1, 2004. *Bollettino SIFO* vol. 18 n.1.

40. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, Fanizza C, Caspani L, Faenza S, Grasselli G, Iapichino G, Antonelli M, Parrini V, Fiore G, Latini R, Gattinoni L; ALBIOS Study Investigators. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014 Apr 10;370(15):1412-21. doi: 10.1056/NEJMoa1305727. Epub 2014 Mar 18. PMID: 24635772.

41. Saffle JI. The phenomenon of "fluid creep" in acute burn resuscitation. *J Burn Care Res.* 2007 May-Jun;28(3):382-95. doi: 10.1097/BCR.0B013E318053D3A1. PMID: 17438489.
42. De Backer D, Deutschman CS, Hellman J, Myatra SN, Ostermann M, Prescott HC, Talmor D, Antonelli M, Pontes Azevedo LC, Bauer SR, Kisson N, Loeches IM, Nunnally M, Tissieres P, Vieillard-Baron A, Coopersmith CM; Surviving Sepsis Campaign Research Committee. Surviving Sepsis Campaign Research Priorities 2023. *Crit Care Med.* 2024 Feb 1;52(2):268-296. doi: 10.1097/CCM.0000000000006135. Epub 2024 Jan 19. PMID: 38240508.
43. Federfarma. La nuova remunerazione delle farmacie. Available from: <https://www.federfarma.it/Farmaci-e-farmacie/Farmacie-e-farmacisti-in-Italia/La-nuova-remunerazione-delle-farmacie.aspx>
44. Come e perchè segnalare una sospetta reazione avversa ad un farmaco o a un vaccino. Pubblicato sul sito AUSL di Modena. 12-03-2024. Available from: <https://www.ausl.mo.it/come-fare-per/farmacovigilanza/>
45. C. Macchiarulo. La farmacovigilanza << aspetti scientifici e regolatori in ambito nazionale e internazionale >> . Pubblicato 11 Aprile 2018. Available from: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1180150/2019-04-11\\_Lezione\\_Universita\\_PERUGIA\\_11042019.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1180150/2019-04-11_Lezione_Universita_PERUGIA_11042019.pdf)
46. Centro Nazionale Sangue. Emovigilanza. Pubblicato il 25 Ottobre 2021. Available from: <https://www.centronazionalesangue.it/emovigilanza/>
47. Laxenaire M.C. *et al.* Le Groupe francais d'étude de la tolérance des substituts plasmatiques. Réactions anaphylactoides aux substituts plasmatiques. Réactions anaphylactoides aux substituts colloïdaux du plasma: incidence, facteurs de risque, mécanismes. Enquete prospective multicentrique francais. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.* 13: 301-310, 1994
48. Lu H, Zhang Y, Liu P. Identifying new safety risk of human serum albumin: a retrospective study of real-world data. *Front Pharmacol.* 2024 Jan 15;15:1319900. doi: 10.3389/fphar.2024.1319900. PMID: 38292942; PMCID: PMC10825956.
49. Casa di cura Pederzoli. Imagine struttura Ospedale Casa di cura Pederzoli Peschiera del Garda. <https://www.ospedaledederzoli.it>
50. Figura 8- Foto albumina. <https://999.md/ro/32396888>
51. Grifols S.p.a Italia. Presentazione di albumina. Materiale informativo di produzione dell'albumina fornito dalla ditta.
52. Farmaindustria. Plasma e plasmaderivati. Available from: [https://www.farmaindustria.it/app/uploads/2022/05/Slide-deck-su-plasmaderivati\\_finale.pdf](https://www.farmaindustria.it/app/uploads/2022/05/Slide-deck-su-plasmaderivati_finale.pdf).
53. Zoanni B, Brioschi M, Mallia A, Gianazza E, Eligini S, Carini M, Aldini G, Banfi C. Novel insights about albumin in cardiovascular diseases: Focus on heart failure. *Mass Spectrom Rev.* 2023 Jul-Aug;42(4):1113-1128. doi: 10.1002/mas.21743. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34747521.