

Rapporto tecnico

Plasma expander

**Scheda di valutazione
a cura del Gruppo multidisciplinare di Area Vasta Emilia Nord
recepita dalla Commissione Regionale del Farmaco
Doc. PTR n. 231**

Giugno-Settembre 2014
Aggiornamento Giugno 2022 (Det. n. 15173 del 04.08.2022)

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Gruppo di lavoro multidisciplinare AVEN Farmaci Anestesiologici

Clinici

Dr. Massimo Nolli (Anestesia - AUSL di PC)
Dr.ssa Maria Barbagallo (2° Serv. Anest. e Rianimazione - Az. Osp. di PR)
Dr. Vincenzo Di Comite (PS e Medicina d'Urgenza - Az. Osp. PR)
Dr. Marco Mordacci (Anestesia Osp. Fidenza San Secondo - AUSL di PR)
Dr. Salsi Pierpaolo (Anestesia - ASMN RE)
Prof. Italo Portioli (Resp. Scientifico ASMN RE e Presidente NOP RE)
Dr. Giovanni Pagliarini (SOC Anestesia Area Sud Scandiano - AUSL RE)
Prof. Massimo Girardis (Anestesia e Rianimazione I - Az. Osp. MO)
Dr. Stefano Busani (Anestesia e Rianimazione I - Az. Osp. MO)
Prof. Alberto Tassi (Anestesia e Rianimazione II - Az. Osp. MO)
Dr. Fabio Gazzotti (Anestesia e Rianimazione II - Az. Osp. MO)

Direzione Sanitaria

Dr.ssa Daniela Riccò (AUSL RE)

Farmacisti

Dr.ssa Federica Gradellini (ASMN RE)

Area Valutazione Farmaco(*) - Agenzia sanitaria e sociale regionale - RER

Dr.ssa Anna Maria Marata
Dr.ssa Roberta Giroladini

In memoria del Dr. Marco Rambaldi, Direttore dell'U.O. di Anestesia e Rianimazione NOCSAE - AUSL MO, prematuramente scomparso, che ha collaborato con la sua competenza alla redazione di questa scheda di valutazione.

© Regione Emilia-Romagna 2014
Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato prodotto da un Gruppo di Lavoro multidisciplinare dell'Area Vasta Emilia Nord, su mandato della Commissione del Farmaco AVEN, che lo ha approvato e recepito nella sua versione definitiva a giugno 2014. Il Documento è stato condiviso con la Commissione Regionale del Farmaco, che lo ha recepito e inserito fra i documenti del Prontuario Terapeutico Regionale.

Impaginazione: Barbara Paltrinieri, Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale RER

Il presente documento va citato come:

Gruppo di Lavoro multidisciplinare AVEN Farmaci Anestesiologici. Plasma expander. *Rapporto tecnico. Commissione del Farmaco AVEN ed Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale. Regione Emilia Romagna. Settembre 2014*

(*) La redazione di questa scheda di valutazione è iniziata quando ancora la Dr.ssa Marata e la Dr.ssa Giroladini facevano parte del CeVEAS, confluito dal 2012 nella Area Valutazione del Farmaco della Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale

Premessa e obiettivi del documento

I colloidi di sintesi, sono da lungo tempo utilizzati nella pratica clinica, ma il ricorso a questi farmaci presenta differenze sia nel tipo di colloide utilizzato che nella frequenza con cui si ricorre a questa tipologia di prodotti. Questi vengono utilizzati quando si rende necessaria una espansione volemica e la scelta dell'uno o dell'altro plasma expander, a fronte di evidenze scientifiche che non definiscono in modo chiaro i benefici ed i rischi associati al loro impiego, in particolar modo nei pazienti critici/con sepsi, viene effettuata dal singolo clinico prevalentemente in base alle abitudini prescrittive.

In fase di istituzione del Prontuario Unico di Area Vasta, la Commissione del Farmaco AVEN ai fini di potersi pronunciare relativamente all'inserimento di questi prodotti nel PT e di impostare eventuali strategie di acquisto, ha chiesto il supporto di un Gruppo di Lavoro multidisciplinare che definisse il ruolo in terapia di questi farmaci e ne individuasse eventuali criticità d'impiego.

Il documento prodotto dal Gruppo di Lavoro è stato presentato alla Commissione del Farmaco AVEN che lo ha approvato nella riunione del 24 giugno 2014, decidendo di sottoporlo alla Commissione Regionale del Farmaco (CRF).

La CRF ha condiviso e approvato i contenuti del documento con particolare riferimento alla definizione del ruolo in terapia delle tre categorie di plasma expander disponibili e ha deciso di farlo proprio inserendolo tra i documenti del Prontuario Terapeutico Regionale.

Indice dei contenuti

Il gruppo di lavoro multidisciplinare AVEN Farmaci Anestesiologici	2
Premessa ed obiettivi del documento	3
1. Indicazioni e dosaggi registrati	4- 6
2. Impiego in specifici sottogruppi di pazienti	7 - 8
3. Formulazioni disponibili in commercio di alcuni dei prodotti utilizzati presso le Aziende Sanitarie AVEN	9 - 10
4. Profilo di sicurezza	11
5. Composizione, caratteristiche chimico-fisiche e dati farmacocinetici	12 - 14
Considerazioni relative alla ricerca bibliografica	15 - 17
Considerazioni relative alla documentazione valutata	18 - 20
Considerazioni finali	21 - 22
Bibliografia	23
Allegato 1. Tabelle delle evidenze dei principali studi valutati	24 - 41

1. Indicazioni e dosaggi registrati

(come riportati testualmente in scheda tecnica)

Derivati della gelatina

Principi attivi		Poligelina	Succinilgelatina			
Nomi commerciali		EMAGEL®	EUFUSIN®	GELOFUSINE®	INFUPLAS®	GELASPAN®
A	Trattamento di condizioni di gravi ipovolemie nelle situazioni in cui è controindicato l'impiego di destrano 80-85.	✓	✓ (aumenta la volemia, per un periodo di tempo prolungato, quando esiste una perdita acuta di sangue o di plasma. Questa sua azione è sufficiente, nella maggior parte dei casi, al ristabilimento delle funzioni vegetative)			
B	Sostituto colloidale del volume del plasma: - profilassi e trattamento di shock ed ipovolemia imminenti o parzialmente manifesti o assoluti; - procedure che coinvolgono la circolazione extracorporea (macchina cuore-polmone).			✓		
C	Trattamento d'emergenza degli stati di shock: - shock ipovolemico a seguito di: emorragia, disidratazione, aumentata permeabilità capillare, ustioni; - shock vasoplegico di origine traumatica, chirurgica, settica o tossica. Trattamento dell'ipovolemia relativa associata all'ipotensione nel contesto della vasoplegia correlata agli effetti di farmaci ipotensivi, in particolare durante l'anestesia.				✓	
D	Sostituto colloidale del volume plasmatico in soluzione elettrolitica isotonica, totalmente bilanciata per la profilassi e il trattamento dell'ipovolemia relativa o assoluta e dello shock, imminenti o palesi					✓

Per quanto concerne i derivati della gelatina attualmente la gara è scaduta ed in fase di riprogrammazione a livello regionale.

*Sono state utilizzate le schede tecniche disponibili nelle banche dati Codifa e FarmaDati:

Emagel® : scheda tecnica da Codifa aggiornata a settembre 2011

Eufusin®: scheda tecnica da Codifa aggiornata a marzo 2012

Gelofusine®: in entrambe le banche dati è presente la stessa scheda tecnica aggiornata a febbraio 2014

Infuplas®: in entrambe le banche dati è presente la stessa scheda tecnica aggiornata a dicembre 2011

Gelaspan®: in entrambe le banche dati è presente la stessa scheda tecnica aggiornata a novembre 2011.

Destrani

Principi attivi		Destrano 40	Destrano 70
Nomi commerciali		PLANDER® 10%	PLANDER® 6%
A	<p>Insufficienza cardiocircolatoria da riduzione di volume plasmatico.</p> <p>Chirurgia vascolare a cuore aperto quale aggiunta al liquido di perfusione della macchina cuore-polmoni.</p> <p>Arteriopatie periferiche al III° e IV° stadio di Fontaine (dolori a riposo e lesione trofiche).</p> <p>Il prodotto può essere usato per la profilassi delle trombosi venose e dell'embolia polmonare in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici associati ad alto rischio di complicazioni trombo-emboliche (es. chirurgia dell'anca).</p>	✓	
B	<p>Insufficienza cardiocircolatoria da riduzione di volume plasmatico.</p>		✓

Commenti generali alle indicazioni sopra riportate:

Nelle Aziende Sanitarie AVEN sono attualmente disponibili entrambi i principi attivi ed il loro utilizzo è sostanzialmente limitato a protocolli particolari in uso in chirurgia maxillofaciale e della mano.

Per la tabella sopra riportata sono state consultate le schede tecniche più recenti disponibili nelle banche dati Codifa e FarmaDati aggiornate a maggio 2005.

Idrossietilamidi

Principi attivi	Etamido	Etamido (tetrastarch) + sali + ac. malico
	tetrastarch	
Nomi commerciali	VOLUVEN® VOLULYTE® AMIDOLITE® PLASMA VOLUME® VONTEN® 10%	TETRASPAN® (6% - 10%)
Trattamento dell'ipovolemia causata da emorragia acuta quando i cristalloidi da soli non sono considerati sufficienti.		

Eliminato con Det. n. 15173 del 4 agosto 2022

Commenti generali alle indicazioni sopra riportate:

Le indicazioni terapeutiche attualmente approvate per i prodotti a base di idrossietilamidi (HES) derivano da una rivalutazione, condotta dal CHMP di EMA, dei dati di safety disponibili per i plasma expander a base di idrossietilamidi che ha condotto alla introduzione di restrizioni di impiego (vedi il capitolo "Considerazioni relative alla documentazione valutata" (pag. 18 del presente documento) e la Nota informativa importante di AIFA del 20 dicembre 2013. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/IT_DHPC_HES_common.pdf)

A settembre 2014 risultano approvate da AIFA e pubblicate nella banche dati farmaceutiche Codifa e FarmaDati le schede tecniche aggiornate dei seguenti prodotti: Voluven®, Volulyte®, Vonten® e Tetraspan®. La scheda tecnica aggiornata di Amidolite® (maggio 2014) non risulta pubblicata nelle banche dati farmaceutiche, come quella di Plasmavolume®.

2. Impiego in specifici sottogruppi di pazienti

(come riportati testualmente in scheda tecnica)

Derivati della gelatina

Sottogruppo di pazienti	Indicazioni per l'impiego
Gravidanza e allattamento	<p>Gravidanza:</p> <ul style="list-style-type: none">- Poligelina: per Emagel[®] viene riportato di prestare attenzione e che il prodotto è stato ampiamente utilizzato in gravidanza, senza che fossero osservati effetti nocivi per quanto riguarda il decorso gravidico, le condizioni di salute del feto e quelle del neonato;- Succinilgelatina: nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va usato solo in caso di assoluta necessità e sotto diretto controllo del medico, per i possibili rischi per il feto conseguenti a reazioni anafilattoidi nella madre. Solo la scheda tecnica di Infuplas[®] riporta la controindicazione all'uso a fine gravidanza (durante il travaglio/parto) e specificando che il prodotto può, invece, essere usato per il "trattamento dell'ipovolemia quando è necessario ripristinare il volume del plasma durante la gravidanza". <p>Allattamento:</p> <ul style="list-style-type: none">- per poligelina e succinilgelatina non viene riportato alcuno specifico riferimento alla possibilità di utilizzo in allattamento, fatta eccezione per Gelofusine[®] e per Gelaspan[®] (succinilgelatina) che ne controindicano l'uso concomitante poiché per l'assenza di dati non è possibile escludere rischi potenziali per il bambino.
Pazienti pediatrici	<ul style="list-style-type: none">- Poligelina: è previsto l'impiego nei bambini, in genere al dosaggio di 10 ml/kg.- Succinilgelatina: per Eufusin[®] ed Infuplas[®] se ne prevede l'utilizzo nei bambini di peso pari ad almeno 25 kg. Per Gelofusine[®] e Gelaspan[®] l'impiego nei bambini deve avvenire solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e con cautela, non essendo state sufficientemente studiate la sicurezza e l'efficacia.
Pazienti anziani	<ul style="list-style-type: none">- Sia per poligelina sia per succinilgelatina: nessuna particolare raccomandazione.
Pazienti con insufficienza renale e/o epatica	<ul style="list-style-type: none">- Poligelina: l'uso è controindicato nei pazienti con varici esofagee, anuria renale e post-renale;- Succinilgelatina: va impiegata con cautela nei pazienti con affezioni renali, adeguando il dosaggio nel singolo paziente.
Pazienti cardiopatici e /o ipertesi	<ul style="list-style-type: none">- Poligelina: Emagel[®] presenta una controindicazione all'utilizzo nei pazienti ipertesi, con scompenso cardiaco o edema polmonare.- Succinilgelatina: Gelofusine[®] è controindicato in pazienti con insufficienza cardiaca grave. Eufusin[®] è controindicato in pazienti in terapia digitalica. Per Infuplas[®] non viene riportata alcuna indicazione in merito all'impiego nei pazienti cardiopatici / ipertesi. Per Gelaspan[®] viene riportata l'avvertenza di utilizzare il prodotto con cautela, in quanto si tratta di pazienti a rischio di sovraccarico circolatorio.

Destrani

Sottogruppo di pazienti	Indicazioni per l'impiego
Gravidanza	Destrano 40 e Destrano 70 vanno usati solo in caso di assoluta necessità e sotto diretto controllo del medico, per i possibili rischi per il feto conseguenti a reazioni anafilattoidi nella madre.
Pazienti con insufficienza renale e/o epatica	Sia Destrano 40 che Destrano 70 sono controindicati in pazienti con grave oliguria o anuria; Destrano 40 e Destrano 70 devono essere utilizzati con la massima attenzione nei soggetti con policitemia o malattie renali.
Pazienti con tendenza alle emorragie	Sia Destrano 40 che Destrano 70 sono controindicati in pazienti con spiccata tendenza alle emorragie specialmente per trombocitopenia e ipofibrinogenemia.
Pazienti cardiopatici	Sia Destrano 40 che Destrano 70 sono controindicati in pazienti affetti da scompenso cardiaco congestizio in atto.

Idrossietilamidi

Sottogruppo di pazienti	Indicazioni per l'impiego
Gravidanza	I dati relativi all'uso di HES in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli HES devono essere usati durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio supera i possibili rischi per il feto, soprattutto durante il primo trimestre. Deve essere usata particolare cautela per evitare un sovradosaggio che induca ipervolemia, con conseguente emodiluizione patologica e ipossia fetale. In caso di reazioni anafilattiche/anafilattoidi nelle donne in gravidanza sottoposte a trattamento possono manifestarsi effetti nocivi sul feto.
Pazienti pediatrici	non utilizzare i prodotti a base di HES in quanto i dati sono limitati.
Pazienti con insufficienza epatica	sono controindicati nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica. Per stadi meno gravi, occorre cautela nel trattamento.
Pazienti anziani	i pazienti anziani, che sono maggiormente a rischio di insufficienza cardiaca e compromissione renale, devono essere monitorati con attenzione durante il trattamento, e il dosaggio deve essere regolato con cura per evitare complicanze cardiocircolatorie e renali dovute a ipervolemia.
Pazienti con insufficienza renale	l'insufficienza renale e la terapia renale sostitutiva rappresentano controindicazioni all'uso degli HES. Se compaiono segnali di danno renale durante l'uso, questo deve essere subito interrotto.
Pazienti con disturbi della coagulazione del sangue	gli HES vanno usati con cautela in pz con disturbi della coagulazione e sono controindicati in caso di coagulopatia grave.
Pazienti cardiopatici	tutti gli HES sono controindicati in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia.
Chirurgia e traumi	devono essere considerati trattamenti alternativi per la mancanza di dati consistenti di sicurezza a lungo termine. L'uso non è raccomandato nei pazienti sottoposti a chirurgia a cuore aperto con bypass cardiopolmonare per il rischio di sanguinamento eccessivo.

Eliminato con Det. n. 15173 del 4 agosto 2022

In seguito alla revisione delle indicazioni d'uso degli HES per ragioni di sicurezza, sono state apportate restrizioni alla durata del trattamento che deve essere limitato alla fase iniziale di ripristino della volemia, per un tempo massimo di 24 ore. Inoltre, è previsto un monitoraggio:

- emodinamico continuo
- degli elettroliti e del bilancio dei fluidi
- della funzione renale per almeno 90 gg
- dei parametri della coagulazione, in caso di somministrazioni ripetute

3. Formulazioni disponibili in commercio di alcuni dei prodotti che sono stati utilizzati presso le Aziende Sanitarie AVEN

	Specialità medicinali e dosaggi	Eccipienti	Conservazione
Poligelina	EMAGEL® Flacone da 500 ml 35g/l uso ev 1 flaconeH Osp/S	NaCl, KCl, CaCl ₂ ed acqua p.p.i.	Validità della confezione integra: 3 anni. Modalità di conservazione: conservare a temperatura non superiore a 25°C. Stabilità a 37°C: in prove di stabilità in condizioni accelerate, il prodotto si è mantenuto sostanzialmente stabile a una temperatura di 40°C ± 2° C e ad una umidità relativa del 75% ± 5%. Si sono modificate leggermente il pH e la viscosità, che comunque sono rimasti nel range indicato nella scheda tecnica del prodotto, sia dopo 3 mesi che dopo 6 mesi. Rispettivamente per il pH: è passato da 7,5 a 7,3 a 3 mesi e a 7,1 a 6 mesi (range: 7,0-7,6); per la viscosità: è passata da 1,8 a 1,7 a 3 e 6 mesi (range: 1,7-1,8).
Succinilgelatina	GELOFUSINE® Flacone da 500 ml soluz. per infusione 4% 10 flaconiC Osp/S	Sodio idrossido; acido cloridrico; acqua p.p.i.	Validità della confezione integra: 3 anni. Modalità di conservazione: non conservare a temperatura superiore ai 25 °C. Non congelare. Stabilità a 37°C: secondo quanto riportato in scheda tecnica per le infusioni rapide, Gelofusine® non deve essere portato ad una temperatura superiore a 37°C, se possibile.
Destrano 40	PLANDER® 10% Flacone da 500 ml 50g/500ml uso ev 20 flaconi..... C Osp/S	Soluzione fisiologica (NaCl 0,9%)	Validità a confezione integra: 3 anni. Modalità di conservazione: non congelare né mettere in frigorifero. Conservare il contenitore nel proprio condizionamento al riparo della luce. Stabilità a 37°C: la ditta produttrice ha dichiarato che non sono disponibili studi di stabilità recenti che abbiano valutato tale dato relativamente ai confezionamenti attualmente disponibili di destrano 40.
Destrano 70	PLANDER® 6% Flacone da 500 ml 30g/500ml uso ev 20 flaconi C Osp/S	Soluzione fisiologica (NaCl 0,9%)	Validità a confezione integra: 3 anni. Modalità di conservazione: non congelare né mettere in frigorifero. Conservare il contenitore nel proprio condizionamento al riparo della luce. Stabilità a 37°C: la ditta produttrice, contattata, dichiara che non sono disponibili studi di stabilità recenti che abbiano valutato tale dato relativamente ai confezionamenti attualmente disponibili di destrano 70.

	Specialità medicinali e dosaggi	Eccipienti	Conservazione
Tetrastarch*	VOLUVEN® 6% Sacca freeflex 500 ml 6 g/100 ml uso ev 20 sacche C Osp/S	Acqua p.p.i., sodio idrossido, acido cloridrico.	Validità a confezione integra: 3 anni. Modalità di conservazione: non congelare. Stabilità a 37°C: il prodotto si è mantenuto stabile ad una temperatura di 40°C per un periodo di 6 mesi (secondo prove di stabilità in condizioni "accelerate").
	VOLULYTE® 6% Sacca freeflex 500 ml 6 g/100 ml uso ev 20 sacche C Osp/S	Acqua p.p.i., sodio idrossido, acido cloridrico.	Validità a confezione integra: 3 anni. Modalità di conservazione: Non congelare. Stabilità a 37°C: Il prodotto si è mantenuto stabile ad una temperatura di 40°C per un periodo di 6 mesi (secondo prove di stabilità in condizioni "accelerate").
	AMIDOLITE® Sacca da 500 ml 6 g/100 ml uso ev 20 sacche C Osp/S	Acqua p.p.i.	Validità a confezione integra: 2 anni. Modalità di conservazione (da scheda tecnica): Non congelare. Stabilità a 37°C: può essere riscaldata fino alla temperatura di 40°C per un periodo della durata massima di una settimana, senza alterazioni delle caratteristiche chimico-fisiche.

Eliminato con Det. n. 15173 del 4 agosto 2022

*Gli HES sono stati oggetto di divieto d'uso cautelativo su disposizioni di AIFA (comunicato AIFA del 28 giugno 2013. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/comunicazione-sul-divieto-di-utilizzo-cautelativo-i-medicinali-uso-infusionale-contenenti-am>). In seguito alla decisione assunta dalla Comunità Europea il 19 dicembre 2013 su proposta del CHMP di EMA di mantenere in commercio i prodotti a base di HES con restrizioni di indicazioni terapeutiche, AIFA ha disposto la revoca del divieto di utilizzo, recependo contestualmente tali restrizioni di impiego (vedi Nota informativa importante del 20 dicembre 2013; http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/IT_DHPC_HES_common.pdf).

4. Profilo di sicurezza (come riportato in scheda tecnica)

Derivati della gelatina

I principali eventi avversi riportati nelle schede tecniche dei derivati della gelatina, per i quali spesso non viene indicata la frequenza, sono i seguenti:

- Reazioni cutanee di tipo orticarioide, ipotensione transitoria, dispnea, aumento di temperatura e/o brividi: segnalati in seguito all'infusione di poligelina e succinilgelatina.
- Shock anafilattico: sono stati riportati casi di shock anafilattico in seguito a somministrazione di poligelina e succinilgelatina.
- Riduzione transitoria dei trombociti: segnalata in seguito a somministrazione di quantità elevate di poligelina, con ritorno alla normalità al più tardi entro 24 ore.
- Ipercalcemia: segnalata in seguito all'infusione di succinilgelatina. La scheda tecnica di Eufusin® fa riferimento ad una correlazione col volume infuso.
- Nausea transitoria lieve e dolore addominale: sono riportati come eventi avversi non comuni (dallo 0,1% all'1% dei pazienti) associati all'uso di succinilgelatina.
- Bradicardia: segnalata molto raramente (meno di 1 paziente su 10.000) in seguito all'infusione di succinilgelatina.

Destrani

I principali eventi avversi riportati nelle schede tecniche di entrambi i destrani, per i quali spesso non viene indicata la frequenza, sono i seguenti:

- Reazioni allergiche: sono state segnalate reazioni allergiche di lieve e media gravità con febbre, orticaria, dolori articolari, nausea, vomito, ipotensione e broncospasmo. Occasionalmente sono state segnalate reazioni gravi, con comparsa di shock anafilattico o arresto cardiaco.
- Alterazioni renali: in scheda tecnica è riportato il rischio di stasi tubulare, specie nei pazienti mal idratati, dovuta alla rapida eliminazione del farmaco che determina un aumento della viscosità e del peso specifico delle urine.
- Alterazioni epatiche: sono riportati episodi di aumento delle transaminasi sieriche.

Idrossietilamidi (HES)

I principali eventi avversi riportati nelle schede tecniche aggiornate dei prodotti a base di HES sono i seguenti:

- Prurito: segnalato da comunemente a non comunemente a seconda del prodotto (tra il 10% e l'1% dei pz), in particolare quando vengono infusi elevati volumi cumulativi. Può comparire molte settimane dopo il termine delle infusioni e protrarsi per mesi.
- Reazioni anafilattoidi: sono state segnalate raramente (tra lo 0,01% e lo 0,1% dei pazienti) reazioni anafilattoidi con gli HES
- Diluizione dei fattori della coagulazione ed altre proteine plasmatiche, allungamento del tempo di emorragia e della aPTT: sono stati segnalati comunemente (tra l'1% e lo 0,1% dei pazienti) in seguito alla somministrazione di volumi relativamente elevati.
- Variazioni degli esami di laboratorio: sono stati segnalati molto comunemente ($\geq 1\%$ dei pazienti) un aumento delle amilasi e una diminuzione dell'ematokrito e delle proteine plasmatiche.
- Danno epatico e danno renale: frequenza non stimabile dai dati disponibili

Eliminato con Det. n. 15173 del 4 agosto 2022

5. Composizione, caratteristiche chimico-fisiche e dati farmacocinetici (come riportato in scheda tecnica)

Derivati della gelatina

Principi attivi	Succinilgelatina				Poligelina
Nome Commerciale	Eufusin®	Gelofusine®	Infuplas®	Gelaspan®	Emagel®
Sali presenti	NaCl 8,5 g/l (pari a 145 mmol/l di Na ⁺ e 145 mmol/l di Cl ⁻) CaCl ₂ 0,7 g (pari a 6,3 mmol/l di Ca ²⁺ e 12,6 mmol/l di Cl ⁻)	Na ⁺ 154mmol/l Cl ⁻ 120mmol/l	Na ⁺ 150mmol/l K ⁺ 5mmol/l Mg ²⁺ 1,5mmol/l Cl ⁻ 100mmol/l lattato 30 mmol/l	Na ⁺ 151 mmol/l Cl ⁻ 103 mmol/l K ⁺ 4 mmol/l Ca ⁺⁺ 1 mmol/l Mg ⁺⁺ 1 mmol/l Acetato 24 mmol/l	Na ⁺ 145mmol/l K ⁺ 5,1mmol/l Ca ⁺⁺ 6,25mmol/l Cl ⁻ 145mmol/l
Confezioni disponibili	Flacone in vetro	Flaconi (Ecoflac) in polietilene	Sacca in PVC con sovrasacca	Flaconi /Ecoflac plus in polietilene a bassa densità	Flaconi di vetro o di polipropilene
PM Medio	30.000	26.500	n.r.	26.500	30.000
Viscosità	2,2	n.r.	n.r.	n.r.	1,7 – 1,8
pH	7,2	7,4 ± 0,3	5,8-7,0	7,4 ± 0,3	7,30 ± 0,3
Conc. p.a.	4%	4%	3%	4%	3,5%
Osmolarità	n.r.	274 mOsm/l	295 mOsm/kg	284 mOsm/l	n.r.
Effetto volume immediato (durata)	n.r.	100% (4-5 h)	n.r. (4-5 h)	100% (4-5 h)	n.r.
Presenza in circolo	Non più presente dopo 48 h	n.r.	n.r.	n.r.	Non più presente dopo 48 h
Emivita plasmatica	4-5 h	2 fasi: I fase: 8 ore II fase: alcuni gg.	n.r.	n.r.	4 h
Metabolismo ed eliminazione	Per via renale, eliminata la quota a basso peso come tale; il resto della gelatina sotto forma di aminoacidi nelle feci	Escreto per via renale, principalmente come tale (non oltre l'1% è metabolizzato)	Eliminata per via renale 75% in 24 h.	Escreto per via renale, principalmente come tale (non oltre l'1% è metabolizzato)	85% circa eliminato per via renale; 10% con le feci; 3% circa catabolizzato dagli enzimi proteolitici
Volume massimo somministrabile	n.r.	La dose massima del prodotto è limitata dai suoi effetti di volume e diluizione, e non da proprietà tossicologiche intrinseche.	Per coprire la perdita ematica del 10-20% del vol. tot. di sangue e, sostituita al sangue, per qualsiasi infusione di vol. limitato (~ 500ml).	La dose massima del prodotto è limitata dai suoi effetti di volume e diluizione, e non da proprietà tossicologiche intrinseche.	Adulti: possibile somministrare diversi litri in pochi giorni Bambini: in genere si somministrano 10ml/kg
Gruppo sanguigno	È sempre preferibile eseguire la determinazione del gruppo sanguigno prima dell'infusione.	Non interferisce con la determinazione del gruppo sanguigno. Possibile effettuare analisi del sangue (gruppo sanguigno o anticorpi irregolari) dopo le infusioni; tuttavia è raccomandato di prelevare campioni di sangue prima dell'infusione in modo da evitare interpretazioni errate dei risultati.	È preferibile prelevare il campione prima dell'infusione.	Non interferisce con la determinazione del gruppo sanguigno. Possibile effettuare analisi del sangue (gruppo sanguigno o anticorpi irregolari) dopo le infusioni; tuttavia è raccomandato di prelevare campioni di sangue prima dell'infusione in modo da evitare interpretazioni errate dei risultati.	Le reazioni specifiche dei gruppi sanguigni (sistema AB0 e Rh) non vengono influenzate.

n.r. = non riportato

Destrani

Principi attivi	Destrano 40 in soluzione fisiologica	Destrano 70 in soluzione fisiologica
Nome Commerciale	Plander 10% R	Plander 6%
Confezioni disponibili	Flaconi (non specificato il materiale in scheda tecnica)	Flaconi (non specificato il materiale in scheda tecnica)
PM medio della molecola di destrano	40 kDa	70 kDa
Grado di Sostituzione Molare	n.r.	n.r.
Tipo di ripartizione	n.r.	n.r.
pH	n.r.	n.r.
Concentrazione	10%	6%
Effetto volume immediato	n.r.	n.r.
Durata media dell'effetto	n.r.	n.r.
Emivita plasmatica	n.r.	n.r.
Eliminazione renale	70% escreto immodificato nelle urine nelle 24 h	40% escreto immodificato nelle urine nelle 24 h
Volume di distribuzione	n.r.	n.r.
Volume massimo somministrabile	Non dovrebbe superare i 20 ml/kg nelle prime 24 ore; se la terapia si prolunga oltre le 24 ore il dosaggio non dovrebbe superare i 10 ml/kg fino ad un massimo di 5 giorni.	non dovrebbe superare 1,2 g/kg (20 ml/kg) nelle 24 ore se la terapia si prolunga oltre le 24 ore il dosaggio non dovrebbe superare 0,6 g/kg (10 ml/kg).
Gruppo sanguigno	Si consiglia di prelevare il campione prima dell'infusione	Si consiglia di prelevare il campione prima dell'infusione

n.r. = non riportato

Idrossietilamidi

Principi attivi	Tetrastarch					
Nome Commerciale	Volulyte®	Voluven®	Vonten®	Plasmavolume®	Tetraspan®	Amidolite®
Confezioni disponibili	Sacca in poliolefine (Freeflex) con involucro	Sacca in poliolefine (Freeflex) con sovrasacca	Sacca in poliolefine (Freeflex) con sovrasacca	Sacca per infusione di polipropilene (redibag), con tappo in gomma butilica e sovrasacca	Sacche di plastica (Ecobag) con tappo in gomma butilica e sovrasacca	Sacca di polipropilene (Ecobag) con tappo in gomma butilica e sovrasacca
Grado Sost.ne Molare	0,4			0,42		
Fonte dell'amido	mais	Mais (dich. ditta produttrice)	mais	Patata (dichiarazione delle ditte produttrici)		
PM Medio	130 kDa					
pH	5,7-6,5	4-5,5	4-5,5	5-7	5,6-6,4	4-6,5
Conc. p.a.	6%	6%	10%	6%	10%	6%
Elettroliti presenti	Na+ 137 mmol/l K+ 4 mmol/l Mg ²⁺ 1,5 mmol/l Cl- 110 mmol/l Acetato 34 mmol/l	Na+ 154 mmol/l Cl- 154 mmol/l		Na+ 130 mmol/l K+ 5,36 mmol/l Ca ²⁺ 0,12 mmol/l Mg ²⁺ 0,984 mmol/l Cl- 112 mmol/l Acetato 27,2 mmol/l	Na+ 140 mmol/l K+ 4 mmol/l Ca ²⁺ 2,5 mmol/l Mg ²⁺ 1 mmol/l Cl- 118 mmol/l Acetato 24 mmol/l Malato 5 mmol/l	Na+ 154 mmol/l Cl- 154 mmol/l
Pressione colloidosmotica	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Effetto volume immediato	100%	100%	132%	n.r.	n.r.	100%
Durata media dell'effetto	Almeno 6 ore	4-6 ore	5-6 ore	Almeno 6 ore		4-9 ore
Emivita plasmatica	Cinetica non lineare T1/2 alfa =1,4 h t1/2 beta =12,1 h	Cinetica non lineare T1/2 alfa =1,4 h t1/2 beta =12,1 h	Cinetica non lineare. T1/2α =1,54 h T1/2β =12,8 h	Emivita terminale 17h	12 h	Emivita sierica terminale: 4-5 h
Eliminazione renale	59% immodif. nelle 24h	59% nelle 24h	51% nelle 24h	50% nelle 24h	50% nelle 24h	50% nelle 24h
Vol. distribuz.	5,9 l			n.r.	n.r.	n.r.
Dose max/die	30 ml/kg					
Gruppo sanguigno	Non interferisce con la determinazione del gruppo sanguigno (dichiarazione della ditta produttrice).			Si deve prelevare un campione di sangue prima della somministrazione per una corretta tipizzazione (riportato in scheda tecnica). La ditta produttrice, contattata, dichiara di non avere dati relativamente ad una possibile interferenza con la determinazione del gruppo sanguigno.		n.r. La ditta produttrice, contattata, dichiara di non avere dati relativamente ad una possibile interferenza con la determinazione del gruppo sanguigno.

n.r. = non riportato

Considerazioni relative alla ricerca bibliografica per la valutazione dei PLASMA EXPANDER

La ricerca bibliografica è stata condotta sulle banche dati Medline e Cochrane Library.

Si riportano, in sintesi, i risultati:

Parole chiave e limiti utilizzati nella ricerca	Risultati
	Pubmed
Parole chiave: "Plasma Substitutes"[Mesh] OR plasma expanders OR blood expanders" Limiti: humans; 2006; systematic reviews, Randomized Controlled Trials	382 referenze
	Cochrane Library
Parole chiave: plasma expander* OR blood expander*	114 referenze, di cui 4 revisioni sistematiche Cochrane

Nella fase di selezione della ricerca bibliografica, come concordato con il Gruppo di Lavoro, sono stati presi in considerazione gli RCT e REVISIONI SISTEMATICHE / METANALISI che hanno confrontato tra loro:

- plasma expander diversi dall'albumina e dalle frazioni proteiche plasmatiche;
- soluzioni di colloidi con soluzioni di colloidi

Si è, inoltre, concordato di focalizzare l'attenzione in particolare su:

- effetti dei plasma expander su funzionalità epatica e renale
- effetti sul profilo coagulativo (rischio emorragico/trombotico)
- frequenza di eventi avversi
- in pazienti critici e chirurgici.

SELEZIONE DELLE EVIDENZE DISPONIBILI

La selezione delle evidenze disponibili, derivanti dalla ricerca bibliografica sopra descritta, si è basata sull'esclusione degli studi e revisioni che:

- erano diversi dagli RCT o dalle revisioni sistematiche
- erano condotti nell'animale da esperimento
- hanno confrontato tra loro colloidi e cristalloidi
- hanno confrontato colloidi verso albumina
- hanno valutato l'impiego di colloidi in tecniche diagnostiche
- hanno valutato esclusivamente parametri chimico-fisici (elettroliti, cambio dell'equilibrio acido-base...)
- erano studi su volontari sani
- confrontavano fra loro diverse vie di somministrazione
- hanno valutato l'uso dei colloidi in pazienti "non critici"
- hanno valutato gli effetti sulla funzionalità epatica dell'incremento del volume plasmatico indotto dalla somministrazione di HES e poligelina
- hanno valutato l'uso di HES nella prevenzione dell'ipotensione indotta dall'anestesia spinale nel parto cesareo
- hanno valutato trattamenti diversi dalla fluid resuscitation (es. trapianto di staminali, uso di gel medicati nel controllo del dolore dopo biopsia del cavo orale; uso dell'acido ialuronico in tecniche di fecondazione assistita; tecniche di correzione dei difetti ossei; somministrazione di radionuclidi nella tecnica del linfonodo sentinella; somministrazione topica di prodotti per il trattamento dell'incontinenza urinaria da stress, utilizzo dell'HES nella RMN con mezzo di contrasto)

- hanno valutato tecniche di laboratorio per la determinazione di parametri coagulativi
- hanno valutato gli effetti della emodiluizione indotta dalla desmopressina sui test antidoping
- hanno valutato i cerotti trans dermici a base di nefopam in volontari sani
- hanno valutato l'uso della preparazione di De Marco (procain in PVP) nel trattamento del piede diabetico
- hanno valutato gli effetti dell'infusione di colloidi su nausea e vomito postoperatori nella chirurgia ginecologica elettiva
- hanno valutato gli effetti del plasma arricchito in piastrine nella chirurgia maxillo facciale
- hanno valutato gli effetti sul sanguinamento della somministrazione perioperatoria del fattore XIII a pz oncologici chirurgici ad alto rischio di sanguinamento
- hanno valutato l'uso della bupivacaina iperbarica nel parto con anestesia spinale
- hanno valutato gli effetti di diversi tipi di HES sul circolo splancnico e sui parametri infiammatori in interventi di chirurgia per il trattamento di aneurismi dell'aorta addominale
- hanno confrontato associazioni diverse di antivirali nel trattamento dell'infezione da HIV-1
- hanno valutato l'uso della risonanza magnetica nella valutazione dei margini delle lesioni epatiche prima dell'ablazione con radiofrequenza / delle lesioni ateromatose delle carotidi
- hanno valutato l'impiego della N-acetilcisteina nella prevenzione della nefropatia da mezzi di contrasto
- hanno valutato l'uso di copolimeri dell'acido lattico nel trattamento dei difetti ossei
- hanno valutato l'uso di destrani nella valutazione della conduttività sclerale nella sindrome da effusione uveale
- hanno valutato l'uso dei colloidi in pazienti con febbre di Dengue
- hanno valutato l'emodiluizione indotta dall'uso di una singola infusione di HES in pazienti settici e non settici
- hanno valutato gli effetti di aprotinina e acido tranexamico sulla funzionalità piastrinica e sul sanguinamento in seguito a cardiocirurgia
- hanno valutato parametri chimico-fisici delle lacrime artificiali
- hanno valutato gli effetti dell'iperosmolarità sulla secrezione di vasopressina in pz dializzati
- hanno valutato l'uso di mezzi di contrasto nella rilevazione delle lesioni associate a sclerosi multiple mediante RMN
- hanno valutato la correlazione delle variazioni della frequenza respiratoria misurate mediante pulso-ossimetria con l'espansione di volume indotta dai plasma expander
- hanno valutato gli effetti della terapia antiaggregante sulla formazione di microemboli cerebrali dopo endoarteriectomia carotidea
- hanno confrontato gli effetti sui parametri infiammatori e sulla troponina cardiaca di destrano 70 e poligelina in pazienti sottoposti a cardiocirurgia
- hanno valutato un dispositivo oculare
- hanno valutato gli effetti dell'emodiluizione in bambini sottoposti a cardiocirurgia per difetti cardiaci congeniti
- hanno valutato gli effetti della rialimentazione precoce in bambini ustionati
- hanno valutato l'uso di collagene-PVP nel trattamento delle ulcere da decubito
- hanno valutato l'uso del collagene di tipo 1 in pazienti con artrite reumatoide
- hanno valutato l'uso dei plasma expander per ridurre la pressione in pz con ipertensione gestazionale
- hanno valutato l'uso dell'idrocortisone nel trattamento dell'ipotensione refrattaria nei neonati pretermine
- hanno valutato l'uso della terlipressina vs albumina in pz sottoposti a paracentesi.

Sono stati, invece, presi in considerazione gli RCT e le Revisioni sistematiche che hanno valutato:

- (e confrontato tra loro) soluzioni di colloidi
- esiti quali: eventi avversi (in particolare renali), effetti sulla coagulazione, espansione di volume prodotta dalla somministrazione dei colloidi, mortalità
- l'effetto della somministrazione di colloidi sulla funzionalità epatica

In un secondo momento, in modo da rispondere al quesito specifico riguardante la tossicità renale associata in particolare all'uso di HES ad alto peso molecolare, la ricerca è stata allargata ad includere studi osservazionali che avessero valutato la frequenza di nefropatia acuta associata alla somministrazione di tali colloidi nei pazienti con ipovolemia.

Studi clinici selezionati

	DERIVATI DELLA GELATINA	DESTRANI	IDROSSIETILAMIDI
REV	Perel P et al. 2013 (1)	Perel P et al. 2013 (1)	Perel P et al. 2013 (1)
REV		Dart AB et al 2010 (2)	Dart AB et al 2010 (2)
REV	Bunn F et al 2008 (3)	Bunn F et al 2008 (3)	Bunn F et al 2008 (3)
REV	Groeneveld AB et al. 2011 (4)	Groeneveld AB et al. 2011 (4)	Groeneveld AB et al. 2011 (4)
REV	Zarychanski R et al. 2009 (5)	Zarychanski R et al. 2009 (5)	Zarychanski R et al. 2009 (5)
REV	Hartog CS et al 2011 (6)	Hartog CS et al 2011 (6)	Hartog CS et al 2011 (6)
RCT			Brunkhorst FM et al 2008 (7)
REV			Wiedermann CJ et al. 2010 (8)
O	Finfer S et al. 2010 (9)	Finfer S et al. 2010 (9)	Finfer S et al. 2010 (9)
O			Miletin MS et al. 2002 (10)
RCT			Perner A et al. 2012 (11)
RCT			Myburgh JA et al. 2012 (12)
RCT			Guidet B et al. 2012 (13)
REV			Zarychanski R et al. 2013 (14)
REV			Haase N et al 2013 (15)
REV			Mutter TC et al 2013 (19)
REV			Serpa Neto A et al. 2014 (20)
RCT	Annane D et al. 2013 (21)	Annane D et al. 2013 (21)	Annane D et al. 2013 (21)

RCT = randomized controlled trial

REV = review

O = observational trial

Considerazioni relative alla documentazione valutata

Nota. La presente scheda di valutazione ha preso in considerazione le tre classi di colloidali sintetici disponibili in commercio: gelatine, idrossietilamidi (HES) e destrani.

Alla fine di giugno 2013 con proprio comunicato,^a AIFA ha disposto, in via cautelativa, il divieto di utilizzo sul territorio nazionale delle specialità contenenti idrossietilamidi in attesa che le Autorità regolatorie europee ne concludessero la valutazione dietro deferimento della commissione di farmacovigilanza (PRAC) per le evidenze emerse dagli ultimi studi clinici pubblicati che hanno confrontato tetramidi (HES 130/0,40-0,42) con cristalloidi (fisiologica e Ringer acetato) in pazienti critici/con sepsi grave.^{11,12} Gli studi hanno evidenziato un aumento del rischio di danno renale nei pazienti adulti critici, inclusi quelli con sepsi (studio CHEST)¹² o della mortalità nei pazienti con sepsi grave (studio 6S)¹¹ per gli HES vs i cristalloidi con cui sono stati confrontati.

Negli USA la FDA^b dopo revisione della letteratura ha concluso che gli HES non devono essere utilizzati nei pazienti adulti critici, inclusi quelli con sepsi e quelli ricoverati in UTI ed ha disposto che nelle schede tecniche dei prodotti a base di idrossietilamidi venga evidenziato nelle avvertenze il rischio di mortalità e di nefropatia grave. Inoltre, a seguito della revisione dei risultati di una metanalisi di studi condotti in pazienti sottoposti a chirurgia a cuore aperto in associazione a bypass cardiopolmonare, la FDA ha deciso che deve essere riportata l'ulteriore avvertenza che in tali pazienti si può verificare un aumento del rischio di sanguinamento.

Nella nota informativa rivolta ai sanitari sono riportate le seguenti raccomandazioni:

non utilizzare gli HES in pazienti adulti critici inclusi quelli con sepsi e quelli ricoverati in UTI;

evitarne l'uso nei pazienti con alterazioni preesistenti della funzionalità renale;

interrompere l'uso degli HES ai primi segni di danno renale;

dato che è stata riportata la necessità di ricorso alla dialisi fino a 90 giorni dopo la somministrazione di un HES, occorre continuare a monitorare la funzione renale per almeno 90 giorni in tutti i pazienti;

evitare l'uso degli HES nei pazienti sottoposti a chirurgia a cuore aperto con bypass cardiopolmonare per il rischio aumentato di sanguinamento;

interrompere il trattamento ai primi segni di coagulopatia.

Al termine della valutazione anche il CHMP di EMA ha proposto di limitare l'uso degli HES alla correzione dell'ipovolemia dovuta ad emorragia acuta, quando i cristalloidi da soli sono considerati insufficienti, prevedendo che le schede tecniche europee dei prodotti a base di HES riportassero le stesse avvertenze e controindicazioni d'uso sopra riportate. In Italia il recepimento di queste modifiche si è accompagnato alla riammissione alla commercializzazione dei prodotti prima revocati. Una Nota Informativa Importante concordata dalle Ditte produttrici con le Autorità regolatorie (EMA ed AIFA) è stata diffusa ai sanitari per aggiornarli sulle decisioni assunte.

A maggio 2022 EMA ha raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio degli HES nella UE a seguito dell'uso continuativo in popolazioni controindicate di pazienti con aumentato rischio di gravi danni^c [vedi Nota Informativa Importante su soluzioni per infusione contenenti amido idrossietilico (HES) <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-soluzioni-per-infusione-contenenti-amido-idrossietilico-hes> del 31 maggio 2022].

Nella Nota viene sottolineato che, nonostante le restrizioni delle indicazioni decise dalle Autorità regolatorie (EMA ed AIFA) e nonostante le misure attuate per afforzare l'aderenza alle condizioni d'uso autorizzate, studi di farmacovigilanza condotti a partire dal 2018 hanno evidenziato che nella pratica clinica l'uso di questi plasma expander è proseguito in popolazioni controindicate.

Sono stati valutati i singoli principi attivi appartenenti alle 3 classi di plasma expander di sintesi disponibili in commercio (derivati della gelatina, destrani e amidi), relativamente ai quali il Gruppo di Lavoro ha ritenuto di approfondire i seguenti aspetti:

a. aspetti legati alle caratteristiche dei singoli prodotti e alle modalità/avvertenze di somministrazione

caratteristiche chimico-fisiche dei diversi prodotti, in particolare il contenuto in elettroliti, il peso

molecolare, il pH, la possibilità di conservazione a temperature elevate (37°C);
caratteristiche farmacocinetiche, in particolare l'emivita plasmatica, la durata media dell'effetto e l'eliminazione renale;
le avvertenze d'uso, in particolare legate alla somministrazione a particolari gruppi di pazienti (donne in gravidanza, pazienti pediatriche e anziani) e alla necessità di determinare il gruppo sanguigno prima di somministrare i diversi prodotti di ciascuna classe.

^aComunicazione sul divieto di utilizzo cautelativo per i medicinali per uso infusionale contenenti amido idrossietilico. AIFA, 28 giugno 2013. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/HES%20DOC_finale.pdf

^bHydroxyethyl Starch Solutions: FDA Safety Communication - Boxed Warning on Increased Mortality and Severe Renal Injury and Risk of Bleeding. 11/06/2013 <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm358271.htm>

^cNota informativa importante concordata con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Restrizione d'uso di HES (medicinali contenenti amido idrossietilico) – Amidolite, Tetraspan, Volulyte, HAES-Steril, Voluven, HoyerHAES, Vonten e Plasmavolume. 20 dicembre 2013. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/IT_DHPC_HES_common.pdf

In particolare è stata valutata la possibilità di conservazione ad una temperatura intorno ai 37°C dei plasma expander utilizzati nelle Aziende AVEN poiché in molte strutture vengono usati carrelli riscaldanti in modo da poter avere a disposizione una scorta di fluidi da infondere ai pazienti ad una temperatura prossima a quella corporea in caso di necessità.

In base ai dati di stabilità forniti dalle ditte produttrici si può concludere quanto segue:

- per quanto riguarda la poligelina (Emagel[®]): si mantiene sostanzialmente stabile a temperature di 40 ± 2°C ed una umidità relativa del 75% ± 5% fino a 6 mesi;
- il tetrastarch da amido di mais al 6% (Voluven[®]): si mantiene sostanzialmente stabile a temperature di 40°C fino a 6 mesi
- il tetrastarch da amido di patata al 6% (Amidolyte[®]), che in base ai dati di consumo risulta utilizzato anche se in piccoli quantitativi pur non essendo presente in PT AVEN: può essere riscaldato fino a 40°C per un periodo massimo di una settimana.
- per quanto riguarda il pentamido al 10% (Haes Steril[®]) e le soluzioni di destrano 40 (Plander[®] 10%) e destrano 70 (Plander[®] 6%) non sono disponibili informazioni sulla stabilità in caso di conservazione a temperature superiori a quella ambientale (25-30°C).

b. aspetti legati all'efficacia e alla sicurezza di utilizzo dei principi attivi, con particolare riferimento alle specifiche condizioni cliniche, individuate dal Gruppo di Lavoro

- l'efficacia nell'espansione volemica, rispetto alle soluzioni di cristalloidi in particolare in pazienti critici e in pazienti chirurgici
- gli eventi avversi associati all'impiego, in particolare quelli a carico del rene (frequenza di insufficienza renale acuta) in pazienti critici

Per quanto riguarda l'efficacia e la sicurezza delle 3 classi di plasma expander dall'analisi della letteratura sono emerse le seguenti considerazioni: non vi sono studi metodologicamente corretti a supporto di una differenza di efficacia, in termini di riduzione della mortalità, tra:

- le soluzioni di gelatine, confrontate con i cristalloidi
- le soluzioni di destrani confrontate con i cristalloidi

utilizzati nell'espansione volemica sia in pazienti critici che chirurgici.

Per quanto riguarda gli idrossietilamidi va pre-

cisato che la decisione assunta nel 2013 dalle Autorità regolatorie di limitarne l'impiego clinico al trattamento dell'ipovolemia da emorragia acuta, quando i cristalloidi da soli sono considerati insufficienti ha fatto seguito alla revisione dei risultati di 3 studi che hanno valutato l'uso degli HES (tetra e penta) in pazienti adulti critici o con sepsi grave, che sono di seguito sintetizzati:

- Lo studio VISEP (2008) ha arruolato 537 pazienti con sepsi grave/shock settico. Uno degli obiettivi dello studio era di valutare la sicurezza ed efficacia dell'uso dell'idrossietilamido (un pentamido) rispetto ad un cristalloide (soluzione Ringer lattato) nel trattamento dell'ipovolemia. Gli esiti coprimari dello studio erano rappresentati dalla mortalità per qualunque causa a 28 giorni e dalla morbilità. La frequenza di insufficienza renale acuta e la mortalità a 90 giorni sono state valutate tra gli esiti secondari. I pazienti trattati con Ringer lattato hanno ricevuto un volume significativamente maggiore di fluido rispetto ai pazienti trattati con pentamido (rapporto: 1,32 per l'intero periodo dello studio). Il trattamento con HES 200/0,5 si è associato ad un rischio significativamente più elevato rispetto a Ringer lattato di insufficienza renale acuta (34,9% dei pazienti vs 22,8%, p=0,002) e si è evidenziata, inoltre, una tendenza ad un rischio più elevato di mortalità a 90 giorni (41,0% vs 33,9%, NS),^d
- Lo studio 6S (2012) ha arruolato 804 pazienti con sepsi grave/shock settico. Lo studio ha confrontato un tetramido da amido di patata (HES 130/0,42 al 6%) con un cristalloide (soluzione Ringer acetato) nel trattamento dell'ipovolemia. L'esito primario dello studio era un esito composito costituito da mortalità + dipendenza dalla dialisi a 90 giorni; sono state, inoltre, valutate le singole componenti. La frequenza del ricorso alla dialisi è stata valutata tra gli esiti secondari. Il volume totale mediano di fluido infuso è stato di 3.000 ml in entrambi i bracci. La mortalità a 90 giorni è risultata significativamente maggiore con HES rispetto a Ringer acetato (51% dei pazienti vs 43%, rispettivamente; RR 1,17 95% CI 1,01-1,36). Solo 1 paziente in entrambi i bracci era dipendente dalla dialisi a 90 giorni mentre nel corso dello studio si è reso necessario il ricorso alla dialisi nel 22% dei pazienti trattati con HES vs 16% nel braccio randomizzato al cristalloide (RR1,35, 95% CI 1,01-1,80),^e
- Lo studio CHEST (2012) ha arruolato 7.000

^dBrunkhorst FM et al. Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. N Engl J Med 2008;358:125-39.

pazienti adulti critici ricoverati in UTI. Si tratta di una popolazione eterogenea di pazienti (il 43% erano pazienti chirurgici, il restante 57% non chirurgici; per il 29% con sepsi di gravità non definita, il 36% con danno renale acuto e l'8% con trauma). Lo studio ha confrontato un tetramido da amido di mais (HES 130/0,40 al 6%) con fisiologica, aggiunti alla terapia standard con fluidi ai fini di correggere l'ipovolemia. L'esito primario era rappresentato dalla mortalità a 90 giorni. La frequenza di ricorso alla dialisi durante i 90 giorni del follow up rappresentava un esito secondario. Nei primi 4 giorni, il volume medio infuso del fluido in studio è risultato significativamente inferiore con HES vs fisiologica ma la differenza non era clinicamente significativa (90 ml circa). La maggior parte del volume è stato infuso nelle prime 24 ore. La differenza nella mortalità a 90 giorni tra i due bracci non ha raggiunto la significatività statistica (18% dei pazienti con HES vs 17% con fisiologica; RR 1,06 95% CI 0,96-1,18). In base ai risultati di una analisi per sottogruppi prespecificata nel protocollo dello studio, tale risultato era confermato anche nei pazienti con sepsi. Nei pazienti trattati con HES è risultata significativamente maggiore la frequenza di ricorso alla dialisi (7% dei pazienti vs 5,8% con fisiologica, RR 1,21 95% CI 1,00-1,45); non è stata riportata la frequenza di dialisi nel sottogruppo dei pazienti con sepsi.^f

Poiché almeno per quanto riguarda i tetraHES si tratta di farmaci che - come emerge anche dalla analisi dei consumi - sono stati ampiamente utilizzati per l'espansione volemica nei pazienti critici in ragione di un presunto effetto volemico elevato in rapporto al volume di fluido infuso e alla relativa assenza di tossicità si pone attualmente il problema di valutare quali raccomandazioni fornire rispetto al tipo di fluido da utilizzare per tale indicazione.

A questo proposito le principali Linee Guida (LG) disponibili¹⁶⁻¹⁸ riportano le seguenti raccomandazioni:

- la LG tedesca (2010)¹⁶ relativa al trattamento di pazienti con sepsi grave / shock settico riporta che l'uso di HES, indipendentemente dal peso molecolare, e di altri colloidi in fluido terapia nei pazienti con sepsi grave / shock settico non è raccomandato; mentre è raccomandato l'uso di cristalloidi;
- la consensus della task force della European Society of Intensive Care Medicine (2012)¹⁷ raccomanda di non utilizzare gli HES con peso molecolare pari o superiore a 200 kDa e/o con un grado di sostituzione > 0,4 nei pazienti con sepsi o a rischio di insufficienza renale acuta; suggerisce, inoltre, di non utilizzare l'HES 130/0,4 al 6% (es. Voluven[®]) o le gelatine in questi pazienti. Per quanto riguarda l'uso dei colloidi nella fluid resuscitation, suggerisce di non utilizzare in generale le soluzioni ipertoniche;
- l'aggiornamento delle LG internazionali Surviving Sepsis Campaign (2013)¹⁸, l'unico che considera anche gli ultimi studi sopraccitati, raccomanda di utilizzare come fluido iniziale di prima scelta per l'espansione volemica in pazienti con sepsi/shock settico un cristalloide; suggerisce, inoltre, di utilizzare l'albumina nei pazienti che richiedono l'infusione di notevoli volumi di cristalloide. Per quanto riguarda gli HES la stessa LG raccomanda di non utilizzarli per l'espansione volemica nei pazienti con sepsi grave / shock settico.

^ePerner A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus Ringer's acetate in severe sepsis. N Engl J Med 2012;367:124-34.

^fMyburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. N Engl J Med 2012;367:1901-11.

Considerazioni finali

Relativamente alle singole classi di plasma expander esaminate il Gruppo di Lavoro è pertanto giunto alle seguenti considerazioni:

a. per quanto concerne i **derivati della gelatina**:

- dall'analisi della letteratura (RCT e revisioni sistematiche) e delle Linee Guida non sono emersi chiari elementi a favore del loro impiego rispetto agli altri colloidi disponibili e alla scelta di un derivato della gelatina rispetto all'altro.
- rispetto alla determinazione del gruppo sanguigno:
per le specialità medicinali **Infuplas**[®] ed **Eufusin**[®] viene riportato in scheda tecnica che:
 - “la determinazione del gruppo sanguigno, gli antigeni irregolari e qualsiasi test di laboratorio sul sangue sono possibili in pazienti che hanno ricevuto fino a 2 litri di gelatina liquida, sebbene l'interpretazione sia ostacolata dall'emodiluizione e sia preferibile prelevare il campione per questi tests prima dell'infusione di gelatina liquida” (Infuplas[®]);
 - “è sempre preferibile eseguire la determinazione del gruppo sanguigno prima dell'infusione” (Eufusin[®]);
- per le due specialità **Emagel**[®] e **Gelplex**[®] viene riportato, rispettivamente, che “le reazioni specifiche dei gruppi sanguigni (sistema ABO e Rh) non vengono influenzate” e che “nei pazienti trattati non è stata osservata influenza sulle comuni reazioni specifiche per la determinazione dei gruppi sanguigni (ABO e Rh)”;
- la scheda tecnica di **Gelofusine**[®] non riporta alcuna informazione e la ditta, interpellata, non ha fornito alcuna informazione.

Per quanto riguarda il confezionamento primario, alcune specialità sono disponibili solo in contenitore di vetro sterile (Eufusin[®] e Gelplex[®]), mentre altre solo in contenitori in polimero plastico [PVC o polietilene (PE)] (Gelofusine[®], Infuplas[®]). Emagel[®] è disponibile sia in flacone in vetro che in PE.

Il Gruppo di Lavoro conclude che è sufficiente la disponibilità di un singolo derivato della gelatina tra quelli che non influenzano le reazioni specifiche di determinazione del gruppo sanguigno. Le ulteriori differenze sopra evidenziate esistenti tra le singole specialità potranno essere tenute in considerazione nell'espletare le strategie di gara.

b. per quanto riguarda i **destrani**, si è constatato che attualmente l'uso nelle aziende AVEN è limitato ad alcuni particolari protocolli nell'ambito di specifiche chirurgie specialistiche (chirurgia della mano e maxillofacciale).

Il Gruppo di Lavoro conclude che l'utilizzo di tali farmaci dovrà essere limitato ai protocolli in uso in chirurgia della mano e maxillofacciale.

c. per quanto riguarda gli idrossietilamidi, gli elementi tenuti in considerazione sono i seguenti:

- gli idrossietilamidi sembrano essere associati ad un aumento significativo del rischio di nefropatia acuta rispetto ai cristalloidi, in particolare nei pazienti critici/con sepsi o shock settico tanto che le Autorità regolatorie ne hanno limitato le indicazioni d'uso al trattamento della ipovolemia causata da emorragia acuta quando i cristalloidi da soli non sono considerati sufficienti e per un tempo massimo circoscritto alle prime 24 ore (a breve le schede tecniche dei prodotti dovrebbero essere aggiornate ed allineate alle disposizioni delle Autorità regolatorie);
- le restrizioni d'uso introdotte per tutti gli HES in seguito alla revisione dei dati di safety da parte delle Autorità regolatorie europee e statunitensi, sia in termini di indicazioni approvate che di durata del trattamento comportano ricadute rilevanti sulla pratica clinica limitando di fatto l'impiego di questi prodotti allo shock emorragico, per le prime 24 h;
- esistono differenze per quanto riguarda la necessità di determinare il gruppo sanguigno prima dell'infusione tra gli idrossietilamidi derivati dall'amido di patata (Amidolite[®], Plasmavolume[®] e Tetraspan[®]) e quelli derivati dall'amido di mais (Voluven[®], Volulyte[®] e Vonten[®]). In particolare per la determinazione del gruppo sanguigno, per i derivati dell'amido di mais sono disponibili test che hanno dimostrato che non esiste una interferenza con i test di emoagglutinazione. Tali test non sono disponibili per i derivati dell'amido di patata. Di conseguenza, le schede tecniche dei tetrastarch da amido di patata riportano "Si deve prelevare un campione di sangue prima della somministrazione per una corretta tipizzazione del gruppo sanguigno" mentre nelle schede tecniche dei tetrastarch da amido di mais non è riportata alcuna avvertenza in tal senso;
- tra i 2 prodotti in commercio a base di tetrastarch da amido di mais al 6%, la differenza principale consiste nella diversa concentrazione degli elettroliti presenti in soluzione. In dettaglio: per quanto riguarda il contenuto di sodio e cloruri, questi sono prossimi a quelli ematici per Volulyte[®] mentre sono più elevati (pari comunque a quelli di una soluzione isotonica con il sangue) per Voluven[®]. Volulyte[®] contiene inoltre i cationi potassio e magnesio e l'anione acetato che non sono, invece, presenti in Voluven[®];
- Vonten[®] si differenzia rispetto agli altri 2 prodotti a base di tetrastarch da amido di mais per avere una concentrazione maggiore di tetrastarch (10% invece di 6%) che si dovrebbe riflettere in linea teorica in un maggiore effetto volume a parità di quantità infusa. Attualmente non è noto se tale differenza sia rilevante al fine dell'impiego nella pratica clinica.

Eliminato con Det. n. 15173 del 4 agosto 2022

Il Gruppo di Lavoro conclude che, per coprire le situazioni cliniche, è sufficiente la disponibilità di un singolo idrossietilamido a peso molecolare più basso (tetrastarch, 130 kDa) tra quelli che non influenzano le reazioni specifiche di determinazione del gruppo sanguigno. Le ulteriori differenze sopra evidenziate esistenti tra le singole specialità potranno essere tenute in considerazione nell'espletare le future strategie di gara.

BIBLIOGRAFIA

1. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD000567. DOI: 10.1002/14651858.CD000567.pub6.
2. Dart AB et al. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD007594. DOI: 10.1002/14651858.CD007594.pub2
3. Bunn F, Trivedi D. Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 7. Art. No.: CD001319. DOI: 10.1002/14651858.CD001319.pub5.
4. Groeneveld AB et al. Update on the comparative safety of colloids: a systematic review of clinical trials. *Ann Surg* 2011; 253:470-83.
5. Zarychanski R et al. Renal outcomes and mortality following hydroxyethyl starch resuscitation of critically ill patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Open Medicine* 2009;3:e196-e209.
6. Hartog CS et al. A systematic review of third generation hydroxyethyl starch (HES 130/0,4) in resuscitation: safety not adequately addressed. *Anesth Analg* 2011; 112:635-45.
7. Brunkhorst FM et al. Intensive insulin therapy and pentastarch in severe sepsis. *NEJM* 2008; 358:125-39.
8. Wiedermann CJ et al. Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2010; 14:R191.
9. Finfer S et al. Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Critical Care* 2010, 14:R185.
10. Miletin MS et al. Influences on physicians' choices of intravenous colloids. *Intensive Care Med* 2002; 28:917-24.
11. Perner A et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124-34.
12. Myburgh JA et al. Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. *N Engl J Med* 2012;367:1901-11.
13. Guidet B et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Critical Care* 2012 16:R94.
14. Zarychanski R et al. Association of Hydroxyethyl Starch Administration With Mortality and Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients Requiring Volume Resuscitation. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2013; 309:678-88.
15. Haase N et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2013;346:f839 doi: 10.1136/bmj.f839.
16. Reinhart K et al. Prevention, Diagnosis, Therapy and Follow-up Care of Sepsis. 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)).
17. Reinhart K et al. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012; 38:368-83.
18. Dellinger RP et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical Care Medicine* 2013; 41:580-637.
19. Mutter TC, Ruth CA, Dart AB. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7. Art. No.: CD007594. DOI: 10.1002/14651858.CD007594.pub3.
20. Serpa Neto A et al. Fluid resuscitation with hydroxyethyl starches in patients with sepsis is associated with an increased incidence of acute kidney injury and use of renal replacement therapy: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Journal of Critical Care* 2014; 29:185.e1-185.e7.
21. Annane D et al. Effects of Fluid Resuscitation With Colloids vs Crystalloids on Mortality in Critically Ill Patients Presenting With Hypovolemic Shock. The CRISTAL Randomized Trial. *JAMA* 2013;310:1809-17.