

Bollettino

Bollettino d'Informazione sui Farmaci

5-6/09

Le note AIFA 2009

- 193 Una guida per l'uso appropriato dei farmaci
- 195 Le note
- 252 Allegati
- 264 Indice dei principi attivi



Bimestrale
dell'Agenzia
Italiana
del Farmaco



Bollettino d'Informazione sui Farmaci

Bimestrale dell'Agenzia Italiana del Farmaco

Direttore responsabile
e scientifico

Antonio Addis

Comitato scientifico

Marco Bobbio

Fausto Bodini

Franca De Lazzari

Albano Del Favero

Nicola Montanaro

Luigi Pagliaro

Paolo Preziosi

Alessandro Rosselli

Alessandro Tagliamonte

Gianni Tognoni

Francesca Tosolini

Massimo Valsecchi

Redazione

Gabriele Angiello

Linda Pierattini

Francesca Rocchi

Carmela Santuccio

Valeria Severi

Segreteria di Redazione

Monica Pirri

Redazione editoriale

Il Pensiero Scientifico

Editore

Via Bradano, 3/c

00199 Roma

Tel. 06 862 82 335

Fax 06 862 82 250

pensiero@pensiero.it

www.pensiero.it

Responsabile

Manuela Baroncini

Comunicazioni

e osservazioni

al Bollettino dovranno

essere inoltrate presso:

Redazione

**Bollettino d'Informazione
sui Farmaci**

Agenzia Italiana

del Farmaco

Via della Sierra Nevada, 60

00144 Roma

Fax 06 597 84 657

bif@aifa.gov.it

www.agenziafarmaco.it

© Agenzia Italiana del Farmaco

La riproduzione
e la divulgazione
dei contenuti del Bif
sono consentite fatti salvi
la citazione della fonte
e il rispetto dell'integrità
dei dati utilizzati.

Autorizzazione
del Tribunale di Roma
n. 401 del 20/11/2008.

Questo numero
è stato chiuso
a dicembre 2009.

Ringraziamenti

A questo numero hanno contribuito
come autori o collaboratori

M. Cori

V. Patriarca

Le note AIFA 2009.

Una guida per l'uso appropriato dei farmaci

Introduzione

Questo numero doppio del Bif è dedicato alle note AIFA e costituisce un aggiornamento del precedente "Le note AIFA 2007" (BIF XIII N. 6, 2006). L'esigenza di poter reperire in un unico fascicolo di pronta consultazione la versione aggiornata di tutte le note è attualmente molto sentita da parte di medici, farmacisti e responsabili amministrativi operanti nella sanità pubblica e sempre più numerosi, in tal senso, sono stati gli input che l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha ricevuto negli ultimi tempi. Inoltre, grazie all'attenzione con cui i mezzi di comunicazione seguono i temi che riguardano la salute, è cresciuto anche negli assistiti l'interesse per le questioni connesse alla prescrivibilità dei farmaci, oltre che alla loro efficacia e sicurezza d'impiego.

I principi che 15 anni or sono costituiscono la base per la creazione di questo strumento regolatorio restano, nella sostanza, ancora validi. Nel corso del tempo, di alcune note è cambiato il contenuto formale mentre di altre sono state ridefinite le finalità, ma è rimasto inalterato l'obiettivo principale di offrire, a quanti operano nel delicato settore della salute pubblica, una sintesi documentata del percorso di valutazione critica compiuto dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) dell'AIFA per giungere alla definizione delle condizioni per l'uso appropriato e razionale dei farmaci erogati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Va detto, infine, che il periodico processo di revisione ed aggiornamento delle note ha subito negli ultimi tempi una notevole accelerazione, tanto da assumere i connotati di una revisione continua. L'AIFA ha ritenuto, infatti, che l'emergenza di questioni correlate alla sicurezza ed efficacia (nuove indicazioni terapeutiche) dei medicinali, in particolare per quelli di più recente introduzione nella pratica clinica, meritasse una continua attenzione da parte della CTS e dei vari Gruppi di Lavoro *ad hoc* che nell'ambito della Commissione operano.

Le novità

Al fine di rendere più agevole la consultazione di questo fascicolo monografico, elenchiamo qui di seguito le novità e le modifiche apportate rispetto all'edizione del 2007.

Innanzitutto, per quanto precedentemente detto, non compare più, in fondo a ciascuna nota, il riquadro azzurro che prima indicava la data di aggiornamento e quella del successivo aggiornamento previsto. Inoltre, sono state soppresse:

- la Nota 3 (farmaci per la terapia del dolore);
- la Nota 5 (enzimi pancreatici);
- la Nota 57 (antiemetici, antagonisti dei recettori serotoninergici).

I farmaci, di cui alle note suddette, sono pertanto prescrivibili a carico del SSN a partire dall'entrata in vigore del rispettivo provvedimento, senza più le limitazioni previste dalle note stesse.

È stata inserita una nuova nota, la Nota 90 (metilnaltrexone).

La validità della Nota 78 (colliri anti-glaucoma) è sospesa fino al 12 giugno 2010 (Determinazione AIFA 9 dicembre 2009, pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n. 289 del 12 dicembre 2009).

Le seguenti note sono state aggiornate (e le relative determinazioni sono state già pubblicate sulla Gazzetta Ufficiale):

- Nota 1 (gastroprotettori);
- Nota 4 (dolore neuropatico);
- Nota 39 (ormone della crescita);
- Nota 42 (bifosfonati);
- Nota 55 (antibiotici iniettabili per uso extra-ospedaliero);
- Nota 56 (antibiotici per continuità ospedale-territorio);
- Nota 79 (farmaci per l'osteoporosi);
- Nota 83 (sostituti lacrimali);
- Nota 85 (farmaci per la malattia di Alzheimer: inibitori dell'acetil-colinesterasi e memantina).

Le restanti note sono state revisionate ed aggiornate limitatamente alla parte descrittiva e alla bibliografia. Secondo quanto deciso dalla CTS, queste note non saranno pubblicate sulla Gazzetta Ufficiale, ma la loro diffusione è affidata a questo numero speciale del Bif. Tutte le note saranno inoltre pubblicate sul sito dell'AIFA.

Sono pubblicati su questo numero anche i modelli (template) dei Piani Terapeutici (PT) AIFA (ossia, quei PT che per l'impiego di determinati medicinali prevedono vincoli particolari, stabiliti dall'AIFA, che sono validi su tutto il territorio nazionale); tra questi: il nuovo PT dell'ivabradina, quello aggiornato degli interferoni (ex-Nota 32) e quello della lamivudina (ex Nota 32 bis).

Non è stato incluso nel Bif, infine, l'elenco delle confezioni dei medicinali prescrivibili a carico del SSN attinenti alle singole note; la decisione di non pubblicarlo è motivata dal fatto che si tratta di un elenco "volatile", soggetto a frequenti variazioni nel corso dell'anno. Esso verrà invece pubblicato sul sito dell'Agenzia e, al pari delle note, sarà mantenuto costantemente aggiornato. **bif**

NOTA 1**Gastroprotettori**

- misoprostolo
- esomeprazolo
- lansoprazolo
- omeprazolo
- pantoprazolo
- misoprostolo + diclofenac*

La prescrizione a carico del SSN è limitata:

- **alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore**
 - in trattamento cronico con farmaci antiinfiammatori non steroidei
 - in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi
- **purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio**
 - storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante
 - concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici
 - età avanzata

*La prescrizione dell'associazione misoprostolo + diclofenac è rimborsata alle condizioni previste dalla Nota 66.

Background

È noto come il trattamento cronico con i FANS possa determinare un aumentato rischio di ulcera peptica e delle sue complicanze gravi (emorragia, perforazione, ostruzione). Il rischio di ospedalizzazione per una complicanza grave è stimato fra l'1 e il 2% per anno, ed aumenta fino a 4-5 volte nelle categorie a rischio specificate nella nota limitativa.

Sulla base di studi clinici randomizzati e osservazionali anche l'uso di anticoagulanti e l'età avanzata (65-75 anni) sono risultate essere condizioni predisponenti al rischio di complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore. Pertanto tali condizioni devono essere considerate fattori suggestivi di popolazioni a maggior rischio ma non raccomandazioni tassative per trattare, ad esempio, tutti gli anziani o tutti coloro che assumono anticoagulanti.

Data la rilevanza clinica della tossicità gastroduodenale indotta dai FANS, numerosi sono stati gli studi che hanno valutato l'efficacia di una "gastroprotezione" utilizzando accanto agli inibitori di pompa anche gli analoghi delle prostaglandine (misoprostolo) e gli anti secretivi (H2 antagonisti).

I pazienti in trattamento combinato, ASA e clopidogrel, per i quali è sconsigliata la somministrazione di un inibitore della pompa protonica, possono effettuare la prevenzione delle complicanze gravi del tratto intestinale superiore con l'assunzione di misoprostolo. In ogni caso debbono essere rispettate le condizioni di rischio nel box sopra riportato.

Evidenze disponibili**Misoprostolo**

Risulta ancor oggi l'unico farmaco per il quale esistono dati convincenti che ne dimostrano l'efficacia nel ridurre l'incidenza delle complicanze gravi (emorragie, per-

forazioni e ostruzione pilorica) della gastropatia da FANS. Lo studio (MUCOSA) di grandi dimensioni (8853 pazienti) ha infatti documentato una riduzione del 40% di dette complicanze rispetto al placebo. Una metanalisi di 24 studi che ha valutato l'efficacia del misoprostolo, non in base alla riduzione delle complicanze ma solo in base alla riduzione dell'incidenza di ulcere gastriche o duodenali diagnosticate endoscopicamente, ha confermato detta efficacia: (NNT = 8) per prevenire un'ulcera gastrica e (NNT = 30) per prevenire un'ulcera duodenale.

Il misoprostolo somministrato alla dose di 800 mg ha però una tollerabilità scarsa (dispepsia, dolore addominale, diarrea) e nello studio MUCOSA i pazienti che sospendevano il trattamento per disturbi gastrointestinali erano più numerosi fra quelli trattati con misoprostolo più FANS (27,4%) che fra quelli trattati con FANS più placebo (20,1% $p < 0,001$).

Inibitori della pompa protonica

Numerosi studi hanno dimostrato che, nei soggetti trattati con FANS, dosi standard di inibitori della pompa protonica riducono significativamente l'incidenza di ulcere gastriche e duodenali diagnosticate all'endoscopia rispetto al placebo. Due di essi meritano particolare attenzione. Nel primo, l'omeprazolo è stato confrontato con ranitidina e, nel secondo, con misoprostolo in due trial con uguale disegno sperimentale. In tutti e due gli studi (ASTRONAUT e OMNIUM) venivano valutati soggetti che, a seguito della terapia con FANS, presentavano un'ulcera peptica o almeno 10 erosioni gastriche o duodenali. Ciascuno dei due trial esaminava due fasi: a) la guarigione delle lesioni da FANS già presenti; e b) la prevenzione della ricomparsa delle lesioni durante ritrattamento con i FANS. In entrambe le fasi la terapia con omeprazolo si è dimostrata più efficace del farmaco di confronto (rispettivamente,

1

ranitidina e misoprostolo) sia nel guarire le ulcere sia nel prevenire le recidive.

Detti risultati vanno però valutati con prudenza in quanto entrambi gli studi presentano limiti metodologici rilevanti quali: 1) la dimostrazione di maggiore efficacia è basata su parametri surrogati, infatti gli studi hanno utilizzato come "end-point" terapeutico la riduzione del numero di ulcere endoscopiche e dei sintomi dispeptici e non delle complicanze gravi che sono il parametro clinico più rilevante cui mira la profilassi farmacologica: non è cioè la stessa cosa prevenire un'ulcera visibile all'endoscopia routinaria in uno studio clinico e prevenire una complicanza grave (emorragia, perforazione, ostruzione); 2) le dosi utilizzate con i farmaci di riferimento (400 mg/d per il misoprostolo e 300 mg/d per la ranitidina) sono probabilmente inadeguate; infine, 3) è mancata soprattutto un'attenta considerazione alla presenza o meno nei pazienti trattati di un'infezione da *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Lo stato di portatore o meno di una tale infezione può, infatti, avere grande rilevanza. Una recente metanalisi condotta su 16 studi dimostra, infatti, in modo convincente come sia l'infezione da *H. pylori* sia l'impiego di FANS tradizionali possano aumentare il rischio di causare un'ulcera peptica o un sanguinamento gastrico in modo indipendente, avendo un effetto sinergico nell'aggravare il rischio di ulcera peptica e sanguinamento quando entrambi i fattori di rischio sono presenti nello stesso paziente. La superiore efficacia dell'inibitore di pompa rispetto a misoprostolo e a dosi usuali di H2 bloccanti nel prevenire le ulcere da FANS potrebbe cioè essere in parte solo apparente e dovuta a una diversa distribuzione dei pazienti con infezione nella popolazione studiata.

Particolari avvertenze

L'importanza dell'infezione da *H. pylori* nella strategia di prevenzione del sanguinamento gastrico causato dai FANS tradizionali e dall'ASA a basso dosaggio è dimostrato da uno studio recente che ha rilevato come nei pazienti con infezione da *H. pylori* e una storia di sanguinamento gastrico, l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* risulti equivalente all'omeprazolo nel prevenire una recidiva del sanguinamento gastrico nei pazienti che assumono ASA a basse dosi (probabilità di recidiva del sanguinamento a sei mesi 1,9% con eradicazione e 0,9% con omeprazolo). Mentre nei pazienti che assumono naprossene al posto dell'ASA a basse dosi l'inibitore di pompa risulta più efficace della semplice eradicazione (probabilità di recidiva del sanguinamento a 6 mesi 18,8% con l'eradicazione e 4,4% con omeprazolo).

Nei pazienti con storia di sanguinamento gastrico, e che devono continuare una profilassi secondaria con ASA

a basse dosi, l'eradicazione dell'infezione probabilmente si pone perciò come strategia profilattica più conveniente della somministrazione di un inibitore di pompa. Non è chiaro se l'eradicazione vada comunque eseguita in tutti i pazienti infetti che fanno uso cronico di FANS tradizionali.

Una metanalisi recente ha dimostrato che il rischio emorragico da ASA impiegato come antiaggregante è assai basso (una emorragia ogni 117 pazienti trattati con 50-162 mg/die di ASA per una durata media di 28 mesi). Pertanto, una gastroprotezione farmacologica generalizzata non è giustificata. I trial considerati nella metanalisi escludevano però i pazienti ad alto rischio emorragico. In mancanza di dati relativi a questi pazienti, se si estrapola ad essi l'aumento di emorragie o ulcere da FANS nei soggetti a rischio (4-5 volte quello di base), la gastroprotezione nei soggetti a rischio emorragico trattati "long-term" con ASA potrebbe essere giustificata specie in presenza dei fattori di rischio più rilevanti (emorragia pregressa e pazienti in trattamento con anticoagulanti e cortisonici). Nei pazienti con infezione da *H. pylori* risulta indicata l'eradicazione. Non è invece appropriato l'uso di preparazioni "gastroprotette" o tamponate di ASA, che hanno un rischio emorragico non differente da quello dell'ASA standard.

Gli H2-inibitori non sono stati inclusi tra i farmaci indicati per la prevenzione e il trattamento del danno gastrointestinale da FANS perché in dosi standard non riducono significativamente l'incidenza delle ulcere gastriche, che sono le più frequenti fra quelle da FANS anche se hanno efficacia pressoché uguale a quella del misoprostolo sulle ulcere duodenali. Una revisione non sistematica del danno gastrointestinale da FANS non raccomanda gli H2-inibitori per la prevenzione dei danni gastrointestinali da FANS; li ammette per la terapia delle ulcere previa sospensione dei FANS, ma non se si seguitano i FANS. I dati clinici citati non possono essere applicati ai COXIB.

Va segnalato come in uno studio in pazienti con storia di sanguinamento gastrico recente, il trattamento per sei mesi con omeprazolo più diclofenac si sia dimostrato egualmente efficace rispetto al celecoxib nel prevenire la ricorrenza del sanguinamento gastrico.

Al momento vi sono dati preliminari derivati da un solo RCT di modeste dimensioni che documenta l'efficacia di un inibitore di pompa nel ridurre il danno gastrico da COXIB. **bif**

Bibliografia

1. Chan FKL, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2104-10.
2. Chan FKL, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344: 967-73.
3. Cullen D, et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug users. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 135-40.
4. Daneshmend TK, et al. Abolition by omeprazole of aspirin-induced gastric mucosal injury in man. *Gut* 1990; 31: 514-7.
5. Derry S, et al. Risk of gastrointestinal hemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000; 321: 1183-7.
6. Ekstrom P, et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug continuous therapy. A nordic multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 753-8.
7. Feldman M. Peptic ulcer disease. In: Dale DC, Federman DD, eds. *Scientific American Medicine*, Section 4, Gastroenterology II, 2000: 2-3.
8. Graham DY, et al. Ulcer prevention in long-term users of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Arch Intern Med* 2002; 162: 169-75.
9. Graham DY. Critical effect of *Helicobacter pylori* infection on the effectiveness of omeprazole for prevention of gastric or duodenal ulcers among chronic NSAID users. *Helicobacter* 2002; 7: 1-8.
10. Graham DY. NSAIDs, *Helicobacter pylori* and Pandora Box. *N Engl J Med* 2002; 347: 2162-4.
11. Hawkey CJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 727-34.
12. Jia-Qing, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359: 14-22.
13. Kelly YP, et al. Risk of aspirin-associated major upper gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered products. *Lancet* 1996; 348: 1413-6.
14. Koch M, et al. Prevention of Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomised controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2321-32.
15. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2037-46.
16. Silverstein, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241-9.
17. Wolfe MM, et al. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-99.
18. Yeomans ND, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 719-26.
19. Chan FKL, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007; 369: 1621-6.
20. Heidelbaugh JJ, et al. Overutilization of proton pump inhibitors: a review of cost-effectiveness and risk [corrected]. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 27-32.
21. Lanza FL, et al. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 728-38.
22. Schlansky B, et al. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy. *J Gastroenterol* 2009; 19: 44-52.
23. Gilard M, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin. The randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256-60.

NOTA 2**Acidi biliari**

- chenourso-desossicolico
- taurourso-desossicolico
- urso-desossicolico

La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:

- cirrosi biliare primitiva
- colangite sclerosante primitiva
- colestasi associata alla fibrosi cistica o intraepatica familiare
- calcolosi colesterinica

Background

La presente nota nasce per il fatto che alcuni prodotti a base di acidi biliari riportano "indicazioni minori" quali le "dispepsie biliari". Tali indicazioni, per il carattere indefinito del disturbo, per la sua limitata rilevanza clinica se isolatamente considerato, oltre che per l'assenza di studi adeguati a supporto di tali indicazioni, non possono essere poste a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Pertanto, sono rimborsate solo le prescrizioni riferite alle situazioni cliniche indicate nella presente nota.

Evidenze disponibili

Le prime tre indicazioni si riferiscono a epatopatie croniche nelle quali modificazioni qualitative e quantitative della funzione biligenetica hanno un ruolo patogenetico molto importante, determinando alterazioni anatomiche e funzionali del fegato (epatopatie colestatiche). L'impiego degli acidi urso- e taurourso-desossicolico nelle epatopatie croniche colestatiche è limitato a quelle per le quali si trovano in letteratura evidenze di efficacia terapeutica in termini di miglioramenti anatomici, clinici e di sopravvivenza significativi o, nel caso di malattie prive di altre terapie utili, anche marginali. Tali evidenze, non univoche ma nettamente prevalenti per la cirrosi biliare primitiva (l'acido urso-desossicolico è stato recentemente approvato per la terapia di questa malattia dalla Food and Drug Administration), sono meno chiare ma non inesistenti per le altre epatopatie colestatiche in nota. Le sperimentazioni controllate e randomizzate hanno invece dimostrato che l'acido urso-desossicolico non è efficace nelle epatiti cro-

niche virali, nelle quali non favorisce l'eliminazione dell'RNA del virus C e non migliora le lesioni istologiche.

Particolari avvertenze

La calcolosi colesterinica potenzialmente trattabile con acidi biliari è caratterizzata da calcoli singoli o multipli (diametro uguale o inferiore a 1 cm), radiotrasparenti, con colecisti funzionante, pazienti non obesi con sintomatologia modesta (coliche non molto frequenti o severe). Altra indicazione è la presenza in colecisti di frammenti di calcoli post-litotripsia.

Nella colelitiasi, la terapia con sali biliari ottiene la dissoluzione dei calcoli solo in una parte dei pazienti, variabile in relazione a fattori diversi (dimensioni dei calcoli, funzionalità della colecisti, ecc.); è seguita frequentemente dalla formazione di nuovi calcoli (50-60% a 5 anni); non trova indicazione nei pazienti con coliche ravvicinate o severe, per i quali è necessaria la colecistectomia. Bisogna anche considerare che l'alternativa chirurgica, laparoscopica o con minilaparotomia, è risolutiva e a basso rischio. Si ritiene opportuno limitare l'uso dei sali biliari ai pazienti con caratteristiche definite "ottimali" per la dissoluzione dei calcoli, che raggiunge in questi casi percentuali fra il 48% e il 60%. Le caratteristiche sopra ricordate sono presenti in circa il 15% dei pazienti.

La prescrizione di acidi biliari non è rimborsata dal SSN per il trattamento della semplice dispepsia. Il trattamento con acidi biliari non è rimborsato nei pazienti con epatite cronica virale e in quelli con coliche ravvicinate o gravi per i quali è indicata la colecistectomia. **bif**

Bibliografia

1. Angelico M, et al. Recombinant interferon-alpha and ursodeoxycholic acid versus interferon alpha alone in the treatment of chronic hepatitis C: a randomized clinical trial with long-term follow up. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 263-9.
2. Bellentani S, et al. Ursodiol in the long-term treatment of chronic hepatitis: a double-blind multicenter trial. *J Hepatol* 1993; 19: 459-64.
3. Beuers U, et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: potential mechanisms of action and therapeutic applications. *Hepatology* 1998; 28: 1449-53.
4. Boucher E, et al. Interferon and ursodeoxycholic acid combined therapy in the treatment of chronic viral C hepatitis: results from a controlled randomized trial in 80 patients. *Hepatology* 1995; 21: 322-7.

5. Colombo C, et al. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind, multicenter trial. *Hepatology* 1996; 23: 1484-90.
6. Combes B, et al. The effect of ursodeoxycholic acid on the floriid duct lesion of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999; 30: 602-5.
7. Goulis J, et al. Randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid therapy in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet* 1999; 354: 1053-60.
8. Lindor KD, et al. Management of primary biliary cirrhosis. In: *Schiff's diseases of the liver*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: Ch. 25.
9. Lindor KD, et al. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 691-5.
10. May GR, et al. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 139-48.
11. Poupon R, et al. Combined analysis of randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 884-90.
12. Strasberg SM, et al. Cholecystolithiasis: lithotherapy for the 90s. *Hepatology* 1992; 16: 820-39.

NOTA 4

- duloxetina
- gabapentin
- pregabalin

La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti con dolore grave e persistente dovuto alle seguenti patologie documentate dal quadro clinico e/o strumentale:

- **nevralgia post-erpetica correlabile clinicamente e topograficamente ad infezione da Herpes zoster**
- **neuropatia associata a malattia neoplastica**
- **dolore post-ictus o da lesione midollare**
- **polineuropatie, multilineuropatie, mononeuropatie dolorose, limitatamente ai pazienti nei quali l'impiego degli antidepressivi triciclici (amitriptilina, clomipramina) e della carbamazepina sia controindicato o risulti inefficace**
 - gabapentin, pregabalin
- **neuropatia diabetica**
 - duloxetina, gabapentin, pregabalin

L'impiego di questi farmaci non è assoggettato a nota limitativa ed è a carico del SSN per le seguenti indicazioni terapeutiche: trattamento della depressione maggiore e disturbo d'ansia generalizzato per duloxetina e della epilessia per gabapentin e pregabalin.

Background

La più recente definizione di dolore neuropatico (o neurogeno) formulata dall'International Association for the Study of Pain (IASP) è "dolore che nasce quale diretta conseguenza di lesione o malattia del sistema somatosensoriale" (Treede et al. 2008). Tale sindrome è stata progressivamente identificata a partire da denominatori comuni essenzialmente clinici, rappresentati sia dalla modalità di presentazione dei sintomi (coesistenza di disturbi di sensibilità, assenza di stimolazione nocicettiva), sia dalla durata (la cronicità del dolore neuropatico è legata a persistenza per settimane, mesi o anni), sia dalla risposta ai trattamenti farmacologici (scarsa agli oppioidi e

antinfiammatori non steroidei; significativa ai farmaci anticonvulsivanti, antidepressivi e antiaritmici). Le condizioni cliniche responsabili del dolore neuropatico sono identificabili in molteplici quadri morbosi associabili sia a compromissione del sistema nervoso centrale che periferico. La valutazione dell'effetto dei farmaci sul dolore è basata sull'impiego di scale analogiche o numeriche strutturate per quantificarne l'entità o la ricaduta su altri aspetti più generali del quadro clinico (ad es. la qualità di vita). Secondo quanto riportato dal Tavolo Neurologico dell'AIFA, i meccanismi che producono il dolore neuropatico possono essere così elencati in modo semplificato:

1. aumento della scarica nocicettiva primaria afferente

(ad. es. per una anormale concentrazione di canali del sodio nelle fibre nervose danneggiate, con scariche spontanee ed ectopiche);

2. diminuita attività inibitoria nelle strutture centrali;
3. alterata elaborazione del segnale a livello centrale tale da trasformare un segnale normale in doloroso.

Evidenze disponibili

Nessuno dei farmaci attualmente impiegati nella terapia del dolore neuropatico è in grado di agire sulle cause del dolore stesso. L'approccio terapeutico alla sintomatologia algica è dunque solo sintomatologico e non causale. La relazione tra eziologia, patogenesi e sintomi del dolore neuropatico è complessa: in pazienti diversi lo stesso sintomo può essere causato da più meccanismi contemporaneamente, soggetti a variazioni nel tempo. La scelta del farmaco in una specifica situazione morbosa deve quindi essere fatta privilegiando gli agenti la cui efficacia è stata dimostrata nell'ambito di sperimentazioni cliniche controllate.

È ipotizzabile che malattie che producono alterazioni simili nel sistema nervoso possano essere trattate in modo simile, tuttavia, a causa della rarità e dell'instabilità delle malattie all'origine del dolore neuropatico non sono disponibili studi adeguati in determinate condizioni che permettano di definire per i principi attivi comunemente utilizzati la reale efficacia.

In accordo con le linee guida EFNS, l'efficacia degli antidepressivi triciclici per la cura delle mono, multi e polineuropatie dolorose, si è dimostrata lievemente superiore, per cui l'impiego del gabapentin e del pregabalin dovrebbe essere riservato a quei pazienti con controindicazioni agli antidepressivi triciclici (amitriptilina, clomipramina) e alla carbamazepina o nei quali l'impiego di questi farmaci risulti inefficace, anche in considerazione del fatto che per questi pazienti nella pratica clinica non ci sono alternative farmacologiche.

L'impiego del gabapentin nel dolore post-ictus o da lesione midollare, secondo le linee guida del NICE sulla sclerosi multipla, è considerato una raccomandazione di Tipo A, insieme alla carbamazepina e agli antidepressivi triciclici, tenendo conto che, al pari degli altri principi attivi, le evidenze su gabapentin sono rappresentate da trial di bassa qualità o studi osservazionali, mentre per il pregabalin sono disponibili trial randomizzati controllati e meta-analisi.

Al momento non sono disponibili evidenze o analogie fisiopatologiche che giustifichino la rimborsabilità dei farmaci in nota per le radicolopatie da compressione.

Il Tavolo Neurologico dell'AIFA ha indicato i seguenti criteri diagnostici limitatamente alle indicazioni:

- **Sclerosi multipla:** diagnosi secondo i criteri internazionali.

- **Dolore post-ictus:** dato anamnestico di ictus cerebrali. Il dolore deve essere nel territorio del difetto sensitivo prodotto dall'ictus.
- **Polineuropatie e poliradicoloneuropatie:** esame obiettivo che documenti un difetto della sensibilità, l'abolizione/riduzione dei riflessi profondi ± difetto di forza elementare con distribuzione simmetrica, distale agli arti. La diagnosi deve essere confermata da un esame elettroencefalografico. La diagnosi eziologica è fondata sui dati di laboratorio.
- **Nevralgie iatrogene:** dato anamnestico di lesione chirurgica e dolore a carattere nevralgico nel territorio corrispondente.
- **Nevralgie post-radioterapia:** dato anamnestico di radioterapia, distribuzione di difetto sensitivo o sensitivo-motorio e dolore neuropatico nel territorio corrispondente.
- **Nevralgie da compressione/infiltrazione tumorale:** dato anamnestico di tumore, evidenza radiologica o ecografica di lesione tumorale e difetto sensitivo o sensitivo-motorio nel territorio nervoso corrispondente.
- **Neuropatie da intrappolamento:** difetto sensitivo o difetto sensitivo motorio nel territorio di un nervo periferico. La diagnosi deve essere confermata da un esame elettroencefalografico.
- **Lesioni midollari:** esame obiettivo che documenti alterazioni sensitive e/o motorie compatibili con danno midollare focale (mielopatie da compressione, post-ischemiche, siringomielia) o danno midollare diffuso (mielopatia da HIV, da malattia degenerativa). La diagnosi deve essere confermata da una risonanza magnetica.

Particolari avvertenze

La duloxetine è autorizzata soltanto per il trattamento della neuropatia diabetica negli adulti, mentre gabapentin e pregabalin hanno indicazioni meno selettive (dolore neuropatico in generale). Nonostante ciò le condizioni cliniche più studiate per questi due ultimi principi attivi sono quelle riportate nella presente nota. **bif**

Bibliografia

1. Bone M, et al. Gabapentin postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 481-6.
2. Caraceni A, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2909-17.
3. Dworkin RH, et al. Advances in neuropathic pain. Diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524-34.
4. Dworkin RH, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia. *Neurology* 2003; 60: 1274-83.
5. Freynhagen R, et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115: 254-63.
6. Gilron I, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1324-34.
7. Goldstein DJ, et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116: 109-18.
8. Hahn K, et al. A placebo controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol* 2004; 251: 1260-6.
9. Harden RN. Chronic neuropathic pain. Mechanisms, diagnosis, and treatment. *Neurologist* 2005; 11: 111-22.
10. Lesser H, et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63: 2104-10.
11. Levendoglu F, et al. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 2004; 29: 743-51.
12. Morello CM, et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1931-7.
13. Raskin J, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005; 5: 346-56.
14. Rice AS, et al. Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Pain* 2001; 94: 215-24.
15. Richter RW, et al. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo controlled trial. *J Pain* 2005; 6: 253-60.
16. Rosenstock J, et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo controlled trial. *Pain* 2004; 110: 628-38.
17. Rowbotham M, et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 80: 1837-42.
18. Sabatowski R, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109: 26-35.
19. Serpell MG, for the Neuropathic Pare Study Group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002; 99: 557-66.
20. Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromusc Dis* 2001; 3: 53-62.
21. Woolf CJ, et al. Neuropathic pain: aetiology symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-64.
22. Lora Aprile P, et al. Documento SIMG di indirizzo sull'assistenza al paziente con dolore cronico non oncologico in Medicina Generale. Pisa: Pacini Ed., 2008.
23. Attal N, et al. EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1153-69.
24. Multiple Sclerosis. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London (UK): National Institute for Clinical Excellence (NICE); 2004.
25. Dworkin RH, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524-34.
26. Robert H, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237-51.

NOTA 8• **levocarnitina**

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:

- **carenza primaria di carnitina**
- **carenza di carnitina secondaria a trattamento dialitico**

Background

La carnitina è un costituente essenziale dell'organismo e svolge un ruolo di rilievo nel metabolismo energetico a livello mitocondriale; il Servizio Sanitario Nazionale garantisce pertanto la gratuità dell'erogazione per coloro che hanno carenza primaria di carnitina, evidenziata mediante dosaggio della carnitina nel plasma o in biopsie muscolari. I valori normali di carnitina nel plasma sono di circa 25 mmol/L nell'infanzia e di 54 mmol/L nell'età adulta; nella pratica clinica viene posta diagnosi di carenza primaria per livelli ematici inferiori a 2 mmol/L o per concentrazioni tessutali minori del 10-20% rispetto ai valori normali.

Evidenze disponibili

Una carenza secondaria può verificarsi durante trattamento dialitico. Sono state pubblicate 3 ricerche (anche se condotte su un numero limitato di pazienti), in cui è stata dimostrata la possibilità di ridurre la posologia dell'eritropoietina in circa il 50% dei casi trattati con 1 grammo di levocarnitina per via endovenosa a fine dialisi. La levocarnitina può pertanto essere usata in regime ospedaliero anche domiciliare, quando sia stato ottimizzato l'apporto di ferro, per ridurre la posologia dell'eritropoietina e per

migliorare l'insufficiente risposta alla terapia con eritropoietina che si verifica in alcuni pazienti.

Secondo la Società Italiana di Nefrologia per i pazienti in trattamento emodialitico cronico sarebbe preferibile la somministrazione della L-carnitina per via endovenosa alla dose di 20 mg/kg a fine dialisi. Infatti solo il 15% di una dose orale di L-carnitina è assorbita; la rimanente dose viene degradata dai batteri intestinali in trimetilamina (TMA) e trimetilamina-N-ossido (TMAO), sostanze che vengono escrete dal rene nel soggetto normale, ma non nei pazienti in trattamento dialitico.

Particolari avvertenze

L'accumulo di metaboliti della L-carnitina, TMA e TMAO nei pazienti in dialisi può determinare disturbi cognitivi e alitosi. Il trattamento con levocarnitina dovrebbe essere sospeso se, dopo 4 mesi di terapia, non sia stato possibile dimostrare una riduzione della posologia dell'eritropoietina.

Attualmente le sole specialità incluse nella nota sono a base di formulazioni utilizzabili per via orale, mentre le evidenze disponibili si riferiscono a studi effettuati con formulazioni utilizzate per via endovenosa. **bif**

Bibliografia

1. Bremer J. The role of carnitine in intracellular metabolism. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 297-301.
2. Caruso U, et al. Effects of L-Carnitine on anemia in aged hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin: a pilot study. *Dial Transplant* 1999; 27: 498-506.
3. Eknoyan G, et al. Practice recommendations for the use of L-carnitine in dialysis-related disorders. National Kidney Foundation. Carnitine Consensus Conference. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 868-76.
4. Evans A. Dialysis-related carnitine disorder and levocarnitine pharmacology. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: S13-26.
5. Hedayati SS. Dialysis-related carnitine disorder. *Seminars in dialysis* 2006; 19: 323-8.
6. Kletzmayer J, et al. Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients. *Kid Intern* 1999; 55: S93-106.
7. Labonia WD, et al. L-Carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 757-64.
8. Pons R, et al. Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. *J Clin Neurol* 1995; 10: S8-21.
9. Reuter SE, et al. Endogenous plasma carnitine pool composition and response to erythropoietin treatment in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 990-6.
10. Verrina E, et al. Italian Registry of Pediatric Chronic Dialysis. Effect of carnitine supplementation on lipid profile and anemia in children on chronic dialysis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 727-33.
11. Zhang Y, et al. Epoetin requirements predict mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 866-76.

NOTA 10

- acido folico
- cianocobalamina
- idrossicobalamina

La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti con:

- anemie megaloblastiche dovute a carenza di vitamina B12 e/o di folati

Background

La cianocobalamina e l'acido folico hanno un ruolo fondamentale per la crescita e la replicazione cellulare.

Il sistema emopoietico risulta particolarmente sensibile alla loro carenza in quanto presenta un elevato turn-over cellulare. Il deficit di cobalamina e/o acido folico rappresenta la causa della maggior parte delle anemie megaloblastiche. In questi casi, l'approccio terapeutico è rappresentato dalla terapia sostitutiva.

Evidenze disponibili

Il deficit di cobalamina può essere dovuto a malassorbimento causato ad esempio da un'insufficiente produzione di fattore intrinseco o da malattie dell'ileo terminale. L'anemia perniciosa è considerata la causa più comune di deficit di cobalamina ed è dovuta all'assenza del fattore intrinseco provocata da atrofia della mucosa gastrica o da distruzione autoimmune delle cellule parietali. Il deficit di acido folico può essere dovuto ad un

apporto insufficiente, ad aumentato fabbisogno e a malassorbimento.

Particolari avvertenze

Le formulazioni di acido folico, al dosaggio di 400 µg, autorizzate per la profilassi primaria dei difetti dello sviluppo del tubo neurale in donne in età fertile che stanno pianificando una gravidanza, sono rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale e non sono soggette a nota limitativa.

bif

Bibliografia

1. Bender DA. Megaloblastic anaemia in vitamin B12 deficiency. *Br J Nutr* 2003; 89: 439-41.
2. Chanarin I, et al. Cobalamin and folate: recent developments. *J Clin Pathol* 1992; 45: 277-83.
3. Kuzminski AM, et al. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998; 92: 1191-8.

NOTA 11

- acido folinico e suoi analoghi

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:

- recupero (rescue) dopo terapia con antagonisti dell'acido diidrofolico

Background

I farmaci antagonisti dell'acido folico agiscono inibendo la diidrofolato reduttasi, enzima coinvolto nel metabolismo dei folati; per questo motivo possono provocare effetti tossici a carico di cellule a divisione rapida quali il midollo osseo e l'epitelio gastro-intestinale.

Evidenze disponibili

La somministrazione di acido folinico risolve la deplezione provocata dalla somministrazione di antagonisti dell'acido folico e in particolare:

- a. nelle forme orali e nelle forme iniettabili per uso ospedaliero,

per contrastare la tossicità a livello del midollo emopoietico, della mucosa gastrointestinale e della cute dopo somministrazione a scopo antitumorale del metotrexato, antagonista della diidrofolato reduttasi;

- b. nelle forme iniettabili per uso ospedaliero, in associazione a 5FU, per modularne l'efficacia terapeutica.

Particolari avvertenze

L'utilizzo del farmaco per altre indicazioni non ha motivazioni ai fini dell'ammissione alla rimborsabilità.

bif

Bibliografia

1. Comella P, et al. Safety and efficacy of irinotecan plus high-dose leucovorin and intravenous bolus 5-fluorouracil for metastatic colorectal cancer: pooled analysis of two consecutive southern Italy cooperative oncology group trials. *Clin Colorectal Cancer* 2005; 5: 203-10.
2. Ferguson WS, et al. Current treatment of osteosarcoma. *Cancer Invest* 2001; 19: 292-315.
3. Goorin A, et al. Safety and efficacy of l-leucovorin rescue following high-dose methotrexate for osteosarcoma. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24: 362-7.
4. Jahnke K, et al.; on the behalf of the German Primary Central Nervous System Lymphoma Study Group (G-PCNSL-SG). High-dose methotrexate toxicity in elderly patients with primary central nervous system lymphoma. *Ann Oncol* 2005; 16: 445-9.
5. Sobrero A, et al; INTACC. Adjuvant sequential methotrexate 5-fluorouracil vs 5-fluorouracil plus leucovorin in radically resected stage III and high-risk stage II colon cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 24-9. Erratum.

NOTA 13

Ipolipemizzanti

fibrati

- bezafibrato
- fenofibrato
- gemfibrozil

statine

- atorvastatina
- fluvastatina
- lovastatina
- pravastatina
- rosuvastatina
- simvastatina
- simvastatina + ezetimibe

Altri

- omega 3 etilesteri

La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:

- **dislipidemie familiari**
 - bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil
 - atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe
 - omega 3 etilesteri
- **ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta**
 - **in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore (rischio a 10 anni > 20% in base alle Carte o all'algoritmo di Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità) (prevenzione primaria)**
 - **in soggetti con coronaropatia documentata o pregresso ictus o arteriopatia obliterante periferica o pregresso infarto o diabete (prevenzione secondaria)**
 - atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe
- **pregresso infarto del miocardio (prevenzione secondaria)**
 - omega 3 etilesteri
- **iperlipidemia non corretta dalla sola dieta:**
 - **indotta da farmaci (immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi)**
 - **in pazienti con insufficienza renale cronica**
 - atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe
 - bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil
 - omega 3 etilesteri

Background

Le malattie cardiovascolari riconoscono un'eziologia tipicamente multifattoriale; sono infatti numerosi i fattori che aumentano il rischio di essere colpiti dalle manifestazioni cliniche di queste patologie (box 1).

L'entità del rischio individuale di incorrere in un evento cardiovascolare dipende dalla combinazione dei livelli dei vari fattori di rischio di una persona; tra i fattori più importanti vi è l'età, e pertanto il rischio aumenta comunque con l'avanzare dell'età stessa. La promozione di un appro-

priato stile di vita (essenzialmente una corretta alimentazione, un'adeguata attività fisica e la sospensione del fumo di sigaretta se presente) rappresenta, in questo contesto, il primo provvedimento da attuare nel controllo del rischio cardiovascolare.

È dimostrato da numerosi trial clinici che il controllo farmacologico di alcuni fattori di rischio (essenzialmente dei valori pressori e della colesterolemia LDL) riduce in modo significativo il rischio cardiovascolare. Per quanto riguarda la colesterolemia LDL, l'obiettivo della terapia (se-

BOX 1

Principali fattori di rischio cardiovascolare

Età elevata, sesso maschile, fumo di sigaretta, diabete mellito, valori elevati della colesterolemia totale e LDL, bassi valori della colesterolemia HDL, valori elevati della pressione arteriosa, familiarità per malattie cardiovascolari, obesità addominale, scarsa attività fisica. •

condo le più recenti linee guida internazionali) è di riconfermare permanentemente i livelli plasmatici entro i valori limite considerati accettabili (definiti abitualmente "target terapeutico", o TT), che dipendono a loro volta dal livello di rischio del singolo paziente. Alcune evidenze cliniche suggeriscono che un trattamento "non a target" non permette al paziente di beneficiare appieno del vantaggio di riduzione degli eventi cardiovascolari associato alla terapia ipolipemizzante.

Per i soggetti ad alto rischio il TT per il colesterolo LDL è < 100 mg/dL; nei soggetti a rischio particolarmente ele-

vato le evidenze più recenti suggeriscono, almeno come opzione terapeutica, un TT ulteriormente ridotto, e pari ad una colesterolemia LDL < 70-80 mg/dL.

La decisione di attivare un trattamento farmacologico ipolipemizzante va presa, in genere, quando tre mesi di un'adeguata dieta ipolipidica (o ipoglicidica nei pazienti con prevalente ipertrigliceridemia) non abbiano permesso di raggiungere il TT appropriato, e dopo aver escluso di trovarsi in presenza di dislipidemie secondarie ad altre patologie (tabella I) o iatrogene (tabella II). La gestione clinica di queste forme secondarie o iatrogene deve infatti innanzitutto eliminare, se possibile, la causa della dislipidemia.

Nei pazienti in prevenzione primaria (con l'esclusione dei pazienti diabetici, considerati equivalenti ai pazienti in prevenzione secondaria in termini di rischio cardiovascolare, e dei pazienti portatori di dislipidemie familiari, cui questi strumenti non si possono applicare) la decisione di adottare un trattamento farmacologico dovrà basarsi sulla valutazione preliminare del Rischio Cardiovascolare Globale Assoluto (RCGA) utilizzando le carte di rischio italiane o l'algoritmo di rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità (www.cuore.iss.it). Dovranno essere considerati ad alto rischio, e candidati quindi ad un trattamento ipolipemizzante con un TT per LDL-col ≤ 100 mg/dL dopo i necessari interventi di correzione dello stile di vita,

Tabella I. Elenco delle principali cause di dislipidemia secondaria (in grigio le forme più frequenti e di maggiore rilevanza pratica).

Condizione/Malattia	Fenotipo	Alterazioni lipidiche
Porfiria acuta	IIa	↑ LDL-C, ↑ HDL-C
Ipotiroidismo	IIa, IIb	↑ LDL-C
Diabete/ridotta tolleranza glicidica	IV	↑ VLDL-TG
Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)	IV	↑ VLDL-TG, ↓ HDL-C
Steatoepatite non alcolica (NASH)	IIb, IV	↑ VLDL-TG, ↑ LDL-C, ↓ HDL-C
Acromegalia	IIb	↑ VLDL-TG, ↑ LDL-C, ↓ HDL-C
Sindrome di Cushing	IIb, IV	↑ LDL-C, ↑ VLDL-TG
Artrite reumatoide	IV, IIb	↑ VLDL-TG, ↓ HDL-C
Lupus eritematoso sistemico	IIb, IV	↑ chilomicroni, ↑ VLDL-TG, ↑ LDL-C, ↓ HDL-C
Colestasi	IIa, IIb	↑ LDL-C, ↑ VLDL-TG, ↑ HDL-C
Sindrome nefrosica	IIa, IIb	↑ LDL-C, ↑ VLDL-TG, ↑ ApoB
Emodialisi cronica	IV	↑ VLDL-TG, ↓ HDL-C
Anoressia nervosa iniziale	IIa	↑ LDL-C
Bulimia nervosa	IIa	↑ LDL-C
Disgammaglobulinemia	IIa, IIb	↑ VLDL-TG, ↑ LDL-C
Mieloma multiplo	IIb	↑↑ LDL, ↑↑ VLDL-TG

Tabella II. Elenco dei principali farmaci che causano dislipidemie iatrogene.

Farmaci	Fenotipo lipidiche	Alterazioni
Acido cheno-desossicolico, antineoplastici (anastrozolo, aminoglutetimide, ciproterone), fenobarbital, ketanserina, oxandrolone, oxcarbazepina, roxatidina	Ila	↑ LDL-C
Carbamazepina, corticosteroidi, diuretici tiazidici e piretanide, estroprogestinici combinati, immunosoppressori (ciclosporina, sirolimus), nelfinavir, ritonavir, teofillina, testosterone	IIb	↑ LDL ↑ VLDL-TG
Acido valproico, antidepressivi (amitriamailina, SSRI), antifungini (Itraconazolo, Ketoconazolo), antipsicotici atipici (clozapina, olanzapina), asparaginasi, beta-bloccanti, didanosina, interferoni, litio, ormoni/antiormoni (letrozolo, nandrolone, somatotropina, tamoxifene), paclitaxel, retinoidi	IV	↑ VLDL-TG
Aldelesleuchina, anti-TNF, diazepam, exemestano, medrossiprogesterone, metildopa, oxandrolone	Ipo-alfa	↓ HDL-C

i soggetti il cui rischio di eventi cardiovascolari maggiori, stimato mediante le ricordate carte del rischio o (meglio) mediante l'algoritmo presente sullo stesso sito, sia superiore al 20% nei 10 anni successivi.

Va ricordato che la terapia, una volta istituita, deve essere permanente, e che è specifico compito del medico curante fare sì che l'adesione del paziente alla terapia indicata sia accettabile ($\geq 80\%$ della dose prescritta). Le correzioni delle abitudini alimentari, l'aumento dell'attività fisica, e la sospensione del fumo devono essere permanenti, e mantenuti anche dopo l'inizio della terapia farmacologica.

Patologie per le quali è previsto l'impiego di farmaci ipolipemizzanti in regime di rimborso

1. Dislipidemie familiari

Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica (a carattere autosomico recessivo, dominante o co-dominante, a seconda della malattia) caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche plasmatiche e, spesso, da una grave e precoce insorgenza di malattie cardiovascolari. Le dislipidemie erano classicamente distinte secondo la classificazione di Frederickson, basata sull'individuazione delle frazioni lipoproteiche aumentate; questa classificazione è oggi in parte superata da una classificazione genotipica, basata sull'identificazione delle alterazioni geniche responsabili.

Ad oggi non sono tuttavia definiti criteri internazionali consolidati per la diagnosi molecolare di tutte le principali dislipidemie familiari, e l'applicabilità clinica pratica di tali criteri è comunque limitata; il loro riconoscimento va quindi effettuato impiegando algoritmi diagnostici che si basano sulla combinazione di criteri biochimici, clinici ed anamnestici. È essenziale, per la diagnosi di dislipidemia familiare, escludere preliminarmente tutte le forme di iperlipidemia secondaria o da farmaci, le principali delle quali sono elencate nelle già ricordate tabelle I e II.

Tra le dislipidemie familiari di maggiore frequenza, e che più frequentemente si associano ad un rischio aumentato di cardiopatia ischemica prematura, vanno ricordate l'ipercolesterolemia familiare monogenica (FH), l'iperlipidemia familiare combinata (FCH) e la disbetalipoproteinemia. In tutti questi pazienti obiettivo primario della terapia è di portare la colesterolemia LDL a valori < 100 mg/dL (ed ottimalmente $< 70-80$ mg/dL), o di avvicinarsi il più possibile a tali valori nel caso il target non sia in pratica raggiungibile, riducendo la colesterolemia almeno del 50% (LG NICE). È probabile che la correzione dell'ipertrigliceridemia, se presente, contribuisca ulteriormente alla riduzione del rischio cardiovascolare in questi pazienti.

Si ricorda che i centri specialistici per la diagnosi e la terapia delle iperlipidemie, già identificati per le certificazioni di tali patologie, possono fungere da supporto per la decisione diagnostica e per la soluzione di eventuali quesiti terapeutici.

Ipercolesterolemia familiare monogenica, o FH

Malattia genetica (con prevalenza nel nostro Paese intorno ad 1:500) frequentemente dovuta a mutazioni del gene che codifica il recettore delle LDL. Benché una diagnosi certa sia ottenibile solamente mediante metodiche di analisi molecolare, questa dislipidemia, nella pratica clinica, può essere diagnosticata con ragionevole certezza mediante un complesso di criteri biochimici, clinici ed anamnestici. I cardini di questi criteri, sostanzialmente condivisi da tutti gli algoritmi diagnostici proposti, includono:

- colesterolemia LDL superiore a 190 mg/dL *più*
- trasmissione verticale della malattia, documentata dalla presenza di analoga alterazione biochimica nei familiari del probando.

In assenza di informazioni sul profilo lipidico dei fa-

miliari il sospetto è molto forte se insieme alla colesterolemia LDL superiore a 190 mg/dL si osservano:

- presenza di xantomatosi tendinea nel probando *oppure*
- un'anamnesi positiva per cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni negli uomini, prima dei 60 nelle donne) nel probando o nei familiari di I e II grado (nonni, genitori, fratelli) o la presenza di grave ipercolesterolemia in figli in età prepubere.

Dati recenti suggeriscono che un appropriato trattamento dei pazienti con ipercolesterolemia familiare conduce ad un sostanziale abbattimento del loro eccesso di rischio cardiovascolare.

Iperlipidemia combinata familiare, o FCH

Questa malattia (con prevalenza nel nostro Paese intorno ad 1-2:100) è caratterizzata da una importante variabilità fenotipica ed è collegata a numerose variazioni genetiche, con meccanismi fisiopatologici apparentemente legati ad un'iperproduzione di apo B-100, e quindi delle VLDL.

I criteri diagnostici sui quali è presente un consenso sono:

- colesterolemia LDL superiore a 160 mg/dl e/o trigliceridemia superiore a 200 mg/dl *più*
- documentazione nei membri della stessa famiglia (I e II grado) di più casi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia (fenotipi multipli), spesso con variabilità fenotipica nel tempo (passaggio da ipercolesterolemia ad ipertrigliceridemia, o a forme miste).

In assenza di documentazione sui familiari, la dislipidemia familiare è fortemente sospetta in presenza anamnestica o clinica o strumentale di arteriosclerosi precoce.

È indispensabile per la validità della diagnosi di iperlipidemia combinata familiare escludere le famiglie in cui siano presenti unicamente ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia.

Disbetalipoproteinemia familiare

Patologia molto rara (con prevalenza nel nostro Paese intorno ad 1:10.000) che si manifesta in soggetti omozigoti per l'isoforma E2 dell'apolipoproteina E. La patologia si manifesta in realtà solamente in una piccola percentuale dei pazienti E2/E2, per motivi non ancora ben noti.

I criteri diagnostici includono:

- valori sia di colesterolemia che di trigliceridemia intorno ai 400-500 mg/dl *più*
- presenza di larga banda beta, da fusione delle bande VLDL ed LDL, alla elettroforesi delle lipoproteine.

La presenza di uno di questi fattori aumenta la validità della diagnosi:

- xantomi tuberosi,
- xantomi striati palmari (strie giallastre nelle pieghe interdigitali o sulla superficie palmare delle mani, da considerare molto specifici).

2. Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta

La Nota 13 non fissa un valore soglia definito della colesterolemia, per l'attivazione del trattamento ipocolesterolemizzante in un soggetto in prevenzione primaria ma un valore decisionale basato sul livello del RCGA. Per convenzione internazionale è considerato a rischio elevato un paziente con RCGA >20% a 10 anni. In questi soggetti, come si ricordava, la colesterolemia LDL va ricondotta ad un valore < 100 mg/dL, o < 70-80 se il rischio cardiovascolare è particolarmente elevato. È opportuno ricordare nuovamente che la stima del rischio non va effettuata nei pazienti portatori di dislipidemie su base familiare: le carte (o gli algoritmi) del rischio sottostimano infatti il rischio cardiovascolare associato a queste patologie. Le carte o l'algoritmo del Progetto Cuore non consentono la valutazione del rischio cardiovascolare per i soggetti con età superiore a 70 anni: in questi pazienti la valutazione del rischio viene quindi lasciata al medico curante, che terrà conto anche delle comorbidità eventualmente presenti. Va comunque ricordato che il trattamento di pazienti in prevenzione primaria di età ≥ 80 anni non è supportato dai risultati di trial controllati di intervento; tale terapia può tuttavia essere continuata, oltre tale limite di età, se istituita prima degli 80 anni.

Nei pazienti ad alto rischio perché in prevenzione secondaria (con pregresso infarto o coronaropatia documentata, o pregresso ictus cerebrale ischemico, o arteriopatia obliterante periferica o diabete) il TT per la colesterolemia LDL è < 100 mg/dL, o < 70-80 se il rischio cardiovascolare è particolarmente elevato (ad es. in soggetti con storia di malattia coronarica combinata con la malattia diabetica, o con la sindrome metabolica, o con altri fattori di rischio gravemente alterati e non adeguatamente controllabili).

La scelta del trattamento farmacologico da adottare, sia nei pazienti in prevenzione primaria che secondaria, deve tenere nella necessaria considerazione la "distanza" tra il valore della colesterolemia LDL post-dieta (e cioè il valore di inizio del trattamento) e l'obiettivo terapeutico da raggiungere.

Un simile approccio permette, tra l'altro, di razionalizzare l'uso dei farmaci a maggiore efficacia e/o costo, impiegandoli selettivamente nei soggetti con distanza dal TT, calcolata secondo la formula [(LDL basale - Target Terapeutico)/LDL basale], maggiore del 35-40%.

3. *Pazienti con pregresso infarto del miocardio (prevenzione secondaria)*

Il trattamento con etilesteri degli acidi grassi omega 3 a lunga catena alla dose di 1 g/die, secondo un trial clinico di intervento condotto in Italia, riduce del 50% circa il rischio di morte improvvisa negli anni successivi. Il trattamento, alle dosi utilizzate, non ha influenzato la trigliceridemia, ed il vantaggio non correlava alla presenza di una ipertrigliceridemia significativa; la sua indicazione, pertanto, non è subordinata alla presenza di valori elevati della trigliceridemia stessa nel paziente con storia di infarto.

4. *Iperlipidemie non corrette dalla sola dieta*

Iperlipidemie indotte da farmaci (immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi)

Un incremento del colesterolo totale e delle frazioni a basso peso molecolare (LDL e VLVL), dei TG e dell'apolipoproteina B sono stati riscontrati nel 60-80% dei pazienti sottoposti a trapianto di cuore e che ricevono una terapia immunosoppressiva standard comprensiva di steroidi, ciclosporina e azatioprina; nel 45% dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato; e in una percentuale di pazienti sottoposti a trapianto di rene che a seconda delle varie casistiche considerate arriva fino al 60% (5-6). Numerosi studi effettuati su campioni di popolazione di adeguata numerosità hanno consentito di dimostrare la correlazione tra iperlipidemia e lo sviluppo di aterosclerosi e conseguentemente di malattia cardiovascolare. L'iperlipidemia indotta dai farmaci immunosoppressivi, inoltre, accelera lo sviluppo della cosiddetta GCV (*graft coronary vasculopathy*), una forma di aterosclerosi coronarica accelerata che rappresenta la più comune causa di morte tardiva post-trapianto di cuore e che si riscontra in questi pazienti con un'incidenza annua pari al 10%.

Alla luce di questi dati, nella pratica clinica l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido si è reso indispensabile laddove l'utilizzo di un regime dietetico controllato a basso contenuto di colesterolo e la riduzione di eventuali ulteriori fattori di rischio cardiovascolare modificabili, non siano stati sufficienti per mantenere i valori di colesterolemia entro i limiti consigliati dalla Carta del rischio cardiovascolare dell'Istituto Superiore di Sanità e laddove non sia proponibile l'utilizzo di uno schema alternativo di terapia antirigetto.

Nei pazienti con infezione da HIV, a seguito dell'introduzione della HAART (terapia antiretrovirale di combinazione ad alta efficacia), si è osservata la frequente insorgenza di dislipidemia indotta dai farmaci antiretrovirali stessi; nel tempo, questa dislipidemia può contribuire ad un aumento dell'incidenza di eventi cardiovascolari, sviluppabili anche in giovane età. Da studi di coorte prospettici emerge un rischio relativo di eventi ischemici va-

scolari pari a circa 1,25 per anno, con incremento progressivo e proporzionale alla durata di esposizione alla terapia antiretrovirale. La prevalenza di dislipidemia nei pazienti HIV+ è variabile in rapporto al tipo di terapia antiretrovirale; essa è in genere intorno al 25% per la colesterolemia ed oltre il 30% per l'ipertrigliceridemia.

Alla luce di questi dati, si è reso necessario nella pratica clinica l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con infezione da HIV in trattamento antiretrovirale, laddove la riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare "modificabili" non si riveli sufficiente a mantenere i valori di colesterolemia e trigliceridemia entro i valori target appropriati per il livello di rischio del paziente, e laddove, per motivi clinici e/o virologici, non sia sostituibile la terapia antiretrovirale in atto.

Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica

Il danno aterosclerotico nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC), a parità di livello dei fattori di rischio, è superiore a quello che si osserva nella popolazione generale; le malattie cardiovascolari sono infatti la principale causa di morte dei pazienti con IRC. Per tale motivo è necessario, in questi pazienti, un controllo particolarmente accurato dei fattori di rischio delle malattie cardiovascolari, tra cui la dislipidemia.

Le statine sembrano efficaci nella prevenzione di eventi vascolari in pazienti vasculopatici con IRC e sono in grado di ridurre la proteinuria e di rallentare la progressione della malattia renale. Per pazienti adulti con IRC in stadio 3-4 (GFR < 60ml/min, ma non ancora in trattamento sostitutivo della funzione renale), così come per coloro che pur con una GFR > 60 ml/min presentino segni di malattia renale in atto (proteinuria dosabile), va considerato un trattamento farmacologico ipocolesterolemizzante, nel caso di insuccesso della correzione dello stile di vita, con l'obiettivo di raggiungere un TT per LDL-col almeno < 100 mg/dL; secondo alcuni autorevoli enti internazionali, il TT può essere fissato a < 70-80 mg/dL (specie in presenza di condizioni che aumentano ulteriormente il rischio, come una storia clinica di eventi cardiovascolari accertati o diabete mellito).

Se i livelli della trigliceridemia sono ≥ 500 mg/dL, va considerato un trattamento con fibrati, tenendo conto dell'esigenza di adeguare il dosaggio di questi farmaci, escreti per via renale, alla funzione renale residua.

Nei pazienti con IRC in stadio 5 (GFR < 15 ml/min o in trattamento sostitutivo della funzione renale) le evidenze attuali, desunte dai pochi studi di intervento pubblicati, non sono favorevoli al trattamento della dislipidemia. Il recentissimo risultato dello studio AURORA, che valutava l'effetto di rosuvastatina in una popolazione

di pazienti con IRC allo stadio finale, ha dimostrato che, a fronte di una riduzione del LDL-CHO, il trattamento con statina non era associato ad una riduzione dell'end-point combinato di IMA, stroke e morte cardiovascolare.

Particolari avvertenze

L'uso dei farmaci ipolipemizzanti, come già ricordato, deve essere continuativo e non occasionale. Lo stesso, comunque, deve essere inserito in un contesto più generale

di controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attività fisica, ecc.).

La strategia terapeutica (incluso l'impiego delle statine) va definita, in prevenzione primaria, in base alla valutazione del rischio cardiovascolare globale e non di ogni singolo fattore di rischio, facendo riferimento alle Carte di rischio cardiovascolare e dell'algoritmo elaborati dall'Istituto Superiore di Sanità all'interno del Progetto Cuore (www.cuore.iss.it). **bif**

Bibliografia

- Anderson JW. Diet first, then medication for hypercholesterolemia. *JAMA* 2003; 290: 531-3.
- Arner P. Is familial combined hyperlipidaemia a genetic disorder of adipose tissue? *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 89-94.
- Austin MA, et al. Inheritance of low density lipoprotein subclass patterns in familial combined hyperlipidemia. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 520-30.
- Austin MA, et al. Bimodality of plasma apolipoprotein B levels in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1992; 92: 67-77.
- Babirak SP, et al. Familial combined hyperlipidemia and abnormal lipoprotein lipase. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1176-83.
- Brunzell JD, et al. Plasma lipoproteins in familial combined hyperlipidemia and monogenic familial hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 1983; 24: 147-55.
- Cullen P, et al. Complex segregation analysis provides evidence for a major gene acting on serum triglyceride levels in 55 British families with familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1233-49.
- Downs JR, et al., for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
- GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
- Goldstein JL, et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973; 52: 1544-68.
- Haffner SM, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- Il Progetto CUORE – Studi longitudinali. *Ital Heart J* 2004; 5: 94S-101S.
- Kissebah AH, et al. Low density lipoprotein metabolism in familial combined hyperlipidemia: mechanism of the multiple lipoprotein phenotypic expression. *Arteriosclerosis* 1984; 4: 614-24.
- Palmieri L, et al. Favorable cardiovascular risk profile and 10-year coronary heart disease incidence in women and men: results from the Progetto CUORE. *Europ J Cardiov Prev* 2006; 13: 562-70.
- Palmieri L, et al., per il Gruppo di ricerca del Progetto CUORE. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: il punteggio individuale del Progetto CUORE. *Ann Ist Sup Sanità* 2004; 40.
- Ferrario M, et al. for the CUORE Project Research Group. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation. *Int J Epidemiol* 2005; 19: 1-9.
- Malmberg K, et al., for the OASIS Registry Investigators. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014-9.
- National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. NIH Publication No. 02-5215 September 2002; VII-1.

22. National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. NIH Publication No. 02-5215 September 2002; II-50.
23. Pajukanta P, et al. Genomewide scan for familial combined hyperlipidemia genes in Finnish families, suggesting multiple susceptibility loci influencing triglyceride, cholesterol, and apolipoprotein B levels. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1453-63.
24. Porkka KV, et al. Phenotype expression in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1997; 133: 245-53.
25. Prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari. *Bollettino d'Informazione sui Farmaci* 2004; 11: 19-23.
26. Rubins HB, et al., for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-8.
27. Giampaoli S, et al. Favorable cardiovascular risk profile (Low Risk) and 10-year stroke incidence in women and men: findings on 12 Italian population samples. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 893-902.
28. Sacks FM, et al., for the Prospective Pravastatin Pooling Project Investigators Group. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 2000; 102: 1893-900.
29. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
30. Sever PS, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
31. Shepherd J, et al., for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
32. Suviolahti E, et al. Unraveling the complex genetics of familial combined hyperlipidemia. *Ann Med* 2006; 38: 337-51.
33. Venkatesan S, et al. Stable isotopes show a direct relation between VLDL apoB overproduction and serum triglyceride levels and indicate a metabolically and biochemically coherent basis for familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1110-8.

NOTA 15

• albumina umana

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, è limitata alle seguenti condizioni:

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

Background

Il trattamento con albumina ha indicazioni non frequenti ed è spesso soggetto ad uso incongruo, sia in ospedale sia nella pratica extraospedaliera. Come documentato dalle evidenze riportate nel testo che segue, l'ipoalbuminemia di per sé non è un'indicazione all'infusione di albumina. L'uso di albumina o di altri colloidi in pazienti in condizioni critiche associate o no a ipovolemia non è pre-

feribile all'uso di soluzioni di cristalloidi. Le soluzioni concentrate di albumina hanno specifiche indicazioni nella cirrosi, rappresentate dalla protezione della funzione renale post-paracentesi e nella peritonite batterica spontanea.

Evidenze disponibili

Secondo linee guida non recenti elaborate da una

Consensus Conference, l'albumina può trovare indicazione in pazienti in condizioni critiche con ipovolemia, ustioni estese o ipoalbuminemia. Più recentemente sono state pubblicate tre metanalisi relative all'impiego terapeutico dell'albumina: non vi sono evidenze che l'albumina riduca la mortalità in pazienti in condizioni particolarmente critiche.

La prima e la seconda (quest'ultima è un aggiornamento della prima), rispettivamente di 23 e 32 trial, hanno esaminato gli effetti dell'albumina in pazienti in condizioni critiche e con ipovolemia, ustioni o ipoalbuminemia. La prima metanalisi mostra una mortalità più alta nei pazienti trattati con albumina che in quelli trattati con soluzioni di cristalloidi sia nei pazienti con ipovolemia, che in quelli con ustioni o con ipoalbuminemia. I risultati della seconda metanalisi non mostrano evidenze tali per cui l'albumina, nella stessa tipologia di pazienti, possa ridurre la mortalità: secondo questo aggiornamento, nei pazienti con ustioni è confermato che l'uso di albumina possa aumentare il rischio di morte, mentre nei pazienti con ipovolemia o con ipoalbuminemia il rischio aumenta ma non è statisticamente significativo (RR = 1,01; IC 95%: 0,92 - 1,10 per gli ipovolemici e RR = 1,38; IC 95%: 0,94 - 2,03 per i pazienti con ipoalbuminemia).

I risultati della prima di queste due metanalisi furono esaminati da un gruppo di esperti, riunito dal *Committee on Safety of Medicines* inglese, il quale concluse che non erano presenti sufficienti evidenze per ritirare l'albumina dal mercato, raccomandando tuttavia prudenza e, in particolare, la sorveglianza per eventuale sovraccarico circolatorio nell'eventuale uso dell'albumina in queste condizioni.

La terza metanalisi ha esaminato separatamente i trial sull'uso di albumina in differenti condizioni. I risultati evidenziano che l'aumento del rischio di mortalità correlato all'uso di albumina in pazienti gravi è probabilmente basso; i dati mostrano una tendenza, anche se non significativa, all'aumento di mortalità dopo trattamento con albumina nei pazienti chirurgici o traumatizzati (RR = 1,12; IC 95%: 0,85-1,46), negli ustionati (RR = 1,76; IC 95%: 0,97-3,17), e nei pazienti con ipoalbuminemia (RR = 1,59; IC 95%: 0,91-2,78).

Risultati sfavorevoli di effetti sfavorevoli dell'albumina si ritrovano in altre due revisioni sistematiche, che esaminavano i trial sull'uso di albumina o di altri colloidali. Anche una recente metanalisi non ha evidenziato un minor rischio di morte associato all'uso di colloidali *versus* cristalloidi nei pazienti critici.

Di maggior interesse per la pratica extraospedaliera è l'eventuale impiego di albumina nella cirrosi e nelle sindromi nefrosiche. Nella cirrosi è generalmente ammesso, con qualche riserva, un effetto favorevole dell'albumina dopo paracentesi evacuativa; più recentemente è stato ri-

portato un effetto favorevole significativo di quantità molto alte di albumina sulla mortalità nella peritonite batterica spontanea (SBP, dall'inglese *Spontaneous Bacterial Peritonitis*), che rappresenta una severa e frequente complicazione nei pazienti cirrotici con ascite. Limiti del trial sono la mancanza di cecità, e di un *dose finding* che spieghi la scelta di dosi così elevate di albumina. In entrambi i casi l'effetto sembra mediato attraverso la protezione della funzione renale.

Uno schema di trattamento multifasico non usuale, studiato in un trial, ha mostrato un debole effetto favorevole di brevi cicli di albumina nei pazienti con grave ritenzione idrosalina non responsiva al trattamento diuretico; nello stesso trial, però, trattamenti prolungati non miglioravano la sopravvivenza né riducevano significativamente le complicanze. Nella metanalisi di Wilkes e Navickis sono inclusi quattro trial sull'uso di albumina nella cirrosi, esaminati separatamente da quelli condotti in altra patologia. Fra i quattro trial sono compresi i due sopracitati. Il risultato della metanalisi dei quattro trial non è significativo (RR = 0,93; IC 95%: 0,67-1,28); è significativo l'aumento di sopravvivenza nel trial condotto nella SBP, mentre il risultato puntiforme degli altri tre trial è sul versante dell'aumento di mortalità, con intervallo di confidenza che attraversa la linea di equivalenza. Un trial recente dimostrerebbe un aumento di sopravvivenza in pazienti trattati long term con infusioni (25g/settimana nel primo anno, 25g/ogni due settimane nel secondo anno). Tuttavia, i risultati negativi degli studi precedenti e riserve metodologiche di questo studio più recente (per es.: 10 anni per reclutare 100 pazienti consecutivi con cirrosi; sovrapposizione dei 10 anni di reclutamento con i 4 anni di reclutamento di un precedente trial dello stesso gruppo, senza che sia chiaro il rapporto fra i due trial; paracentesi non associate ad infusioni di albumina; analisi per protocollo, senza indicazione di withdrawal o cambiamenti di gruppo; non cecità e non indicazione di cecità degli sperimentatori che hanno condotto le analisi) suggeriscono di attendere altri trial. Un'ulteriore linea di evidenza emerge dall'esame di revisioni non sistematiche e di trattati recenti, che non citano l'impiego dell'albumina come complemento alla terapia diuretica nella cirrosi ascitica; fra queste revisioni, l'aggiornamento al maggio 2000 delle linee guida dello *University Hospital Consortium* limiterebbe l'uso dell'albumina alle paracentesi evacuative e conclude che "l'uso dell'albumina senza paracentesi dovrebbe essere evitato".

Occasionalmente, l'uso dell'albumina può apparire logico nella sindrome nefrosica o nelle condizioni di malfassorbimento o proteino-dispersione intestinale, in cui l'edema massivo è associato a ipovolemia clinicamente manifesta (ipotensione, tachicardia, oliguria).

Particolari avvertenze

Il plasma e i sostituti del plasma sono spesso usati in pazienti molto gravi, in condizioni instabili. Pertanto è necessario un controllo molto accurato e la terapia idratante

ed elettrolitica dovrebbe essere di continuo aggiustata in base alle condizioni del paziente.

L'albumina non è rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale per altre indicazioni autorizzate. **bif**

Bibliografia

- Choi PT, et al. Crystalloids vs colloid in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999; 27: 200-10.
- Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trial. *BMJ* 1998; 317: 235-40.
- Gentilini P, et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol* 1999; 30: 639-45.
- Gines A, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated with paracentesis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1002-10.
- Gines P, et al. Ascites, hepatorenal syndrome, and spontaneous bacterial peritonitis: prevention and treatment. In: McDonald J, et al. Evidence-based gastroenterology and hepatology. *BMJ Publ Group*, eds. 1999: 427-42.
- Gines P, et al. Renal complications of liver disease. In: Schiff's diseases of the liver, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
- Robert I, et al. Colloid versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. In: The Cochrane Library, issue 4. Oxford: Update Software, 2004.
- Romanelli RG, et al. Long term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 403-7.
- Runyon BA. AASLD Practice Guidelines. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 264-72.
- SAFE Study Investigators. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ* 2006; 333: 1044-6.
- Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomized trials. *BMJ* 1998; 316: 961-4.
- Sola-Vera J, et al. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2003; 37: 1147-53.
- Sort P, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403-9.
- The Albumin Reviewers (Alderson P et al). Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, issue 4. Oxford: Update Software, 2004.
- University Hospital Consortium Guidelines. Technology Assessment: albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. UHC Publications, Update May 2000, Oak Brook Illinois: 35-9.
- Vermeulen LC, et al. A paradigm for consensus. The University Hospital Consortium Guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid and crystalloid solutions. *Arch Intern Med* 1995; 155: 373-9.
- Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 135: 149-64.
- Woodman R. Doctors advised to take special care with human albumin. *BMJ* 1999; 318: 1643.

NOTA 28

- medrossiprogesterone
- megestrolo

La prescrizione per la terapia antitumorale e dell'AIDS a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:

- neoplasia della mammella e carcinoma dell'endometrio
- sindrome anoressia/cachessia da neoplasia maligna in fase avanzata o da AIDS

Background

I progestinici megestrolo acetato e medrossiprogesterone acetato sono utilizzati come seconda e terza linea di terapia nel cancro mammario. Trovano, altresì, impiego per il trattamento dei carcinomi endometriali e renali (limitatamente al medrossiprogesterone acetato per via orale) e sono scarsamente impiegati nel cancro prostatico. Le indicazioni cancro dell'endometrio e mammario, per i due steroidi, sono sufficientemente basate su evidenze tali da permetterne il rimborso da parte del Servizio Sanitario Nazionale. Il loro impiego nel carcinoma renale ed ancor più in quello prostatico è da valutare caso per caso e, relativamente al carcinoma renale, è limitato al medrossiprogesterone acetato per via orale.

Evidenze disponibili

Megestrol acetato e medrossiprogesterone acetato per via orale trovano anche impiego, supportato in letteratura, nella cosiddetta sindrome anoressia/cachessia. Questa è caratterizzata da progressiva perdita di peso (>10% del peso ideale), anoressia, nausea cronica, malassorbimento, astenia, cambiamento dell'immagine corporea, impoverimento del *performance status*. Tale sindrome si rileva in pazienti affetti da neoplasia maligna in fase avanzata e da AIDS, fino all'80% in pazienti oncologici terminali, e rappresenta un importante fattore prognostico negativo.

Bibliografia

- Loprinzi CL, et al. Body-composition changes in patients who gain weight while receiving megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1993; 11: 152-4.
- McMillan DC, et al. A prospective randomised study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. *Br J Cancer* 1999; 79: 495-500.
- Nasr SZ, et al. Treatment of anorexia and weight loss megestrol acetate in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmol* 1999; 28: 380-2.
- Nemechek PM, et al. Treatment guidelines for HIV-associated wasting. *Proc Mayo Clin* 2000; 75: 386-94.
- Simons JP, et al. Effects of medroxyprogesterone acetate on appetite, weight and quality of life in advanced-stage non-hormone-sensitive cancer: a placebo-controlled multicenter study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1077-84.
- Tehekmeydan NS, et al. Megestrol acetate in cancer anorexia and weight loss. *Cancer* 1992; 5: 1268-74.
- Von Roenn JH, et al. Megestrol acetate in patients with AIDS-related cachexia. *Ann Int Med* 1994; 6: 693-9.
- Berenstein EG, et al. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(2): CD004310.
- Chinuck RS, et al. Appetite stimulants in cystic fibrosis: a systematic review. *J Hum Nutr Diet* 2007; 20: 526-37.
- Chidakel AR, et al. High prevalence of adrenal suppression during acute illness in hospitalized patients receiving megestrol acetate. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 136-40.
- Orme LM, et al. Megestrol acetate in pediatric oncology patients may lead to severe, symptomatic adrenal suppression. *Cancer* 2003; 98: 397-405.
- Mann M, et al. Glucocorticoidlike activity of megestrol. A summary of Food and Drug Administration experience and a review of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1651-6.

Gli obiettivi maggiori dei trattamenti con progestinici riguardano, nell'anoressia/cachessia da cancro e da AIDS, il recupero ponderale, l'aumento dell'appetito e dell'introito calorico. Obiettivi secondari sono costituiti dal controllo della nausea cronica e del dolore e dal miglioramento del *performance status* e della qualità della vita.

Le evidenze che megestrolo acetato e medrossiprogesterone acetato sono in grado di conseguire tali obiettivi terapeutici sono mostrate da studi clinici controllati in doppio cieco e con dimensione del campione adeguata.

Vi è anche dimostrazione che l'impatto di questi trattamenti sul peso corporeo è dovuto a un aumento reale della massa magra e grassa, e soprattutto grassa, piuttosto che a ritenzione idrica.

Gli studi hanno infine evidenziato che il miglior effetto terapeutico si ottiene con dosaggi di medrossiprogesterone acetato di 500-1000 mg/die e di megestrolo acetato di 160-320 mg/die per via orale.

Gli effetti in pazienti con carcinomi gastrointestinali non sembrano molto favorevoli.

Effetti antianoressici e di incremento sul peso corporeo sono stati rilevati anche nella fibrosi cistica.

Particolari avvertenze

La terapia con megestrolo può indurre insufficienza surrenalica. **bif**

NOTA 31**Sedativi della tosse**

- diidrocodeina
- diidrocodeina + acido benzoico
- levodropropizina

La prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente condizione:

- tosse persistente non produttiva nelle gravi pneumopatie croniche e nelle neoplasie polmonari primitive o secondarie

Background

La diidrocodeina è un antitussivo ad azione centrale che inibisce la frequenza e l'intensità degli impulsi della tosse. Il sito d'azione della diidrocodeina sembra sia localizzato nel centro bulbare della tosse nel sistema nervoso centrale, mentre la levodropropizina è considerata un farmaco ad azione periferica.

Evidenze disponibili

Secondo uno studio randomizzato in doppio cieco della durata di 7 giorni coinvolgente 140 pazienti, la diidrocodeina e la levodropropizina hanno mostrato un'efficacia simile nel ridurre la tosse persistente non produttiva in pazienti con cancro al polmone primitivo o metastatico. Gli autori hanno evidenziato che entrambi i farmaci sono efficaci nel ridurre il grado di severità della tosse e che l'attività terapeutica temporale dei 2 antitussivi risulta simile. Anche dal punto di vista della tollerabilità, la percentuale di effetti collaterali è stata la stessa nei 2 gruppi di pazienti, tranne che per la sonnolenza, effetto

che si è manifestato maggiormente nel gruppo dei trattati con diidrocodeina (22% vs 8%).

L'efficacia antitussiva e la tollerabilità della levodropropizina sono state valutate nei bambini con tosse persistente non produttiva in uno studio che confrontava il farmaco con il suo enantiomero, la dropropizina. I due farmaci hanno mostrato un'efficacia simile, sebbene la levodropropizina risulti più sicura, visto che associata a rischio di sonnolenza diurna minore. L'efficacia del farmaco in pazienti adulti con tosse persistente non produttiva è stata valutata anche in un trial clinico randomizzato, in doppio cieco verso destrometorfano: secondo gli autori l'efficacia antitussiva dei due farmaci è simile, mentre la levodropropizina presenta un profilo di sicurezza migliore.

Particolari avvertenze

La prescrizione di sedativi per la tosse non è rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale per altre indicazioni autorizzate. **bif**

Bibliografia

1. Banderali G, et al. Efficacy and tolerability of levodropropizine and dropropizine in children with non-productive cough. *J Intern Med Res* 1995; 23: 175-83.
2. Catena E, et al. Efficacy and tolerability of levodropropizine in adult patients with non-productive cough. Comparison with dextromethorphan. *Pulm Pharmacol Ther* 1997; 10: 89-96.
3. Luporini G, et al. Efficacy and safety of levodropropizine and dihydrocodeine on nonproductive cough in primary and metastatic lung cancer. *Eur Respir J* 1998; 12: 97-101.

NOTA 36**Ormoni androgeni**

- testosterone
- metiltestosterone

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:

- ipogonadismi maschili primitivi e secondari
- pubertà ritardata

NOTA 39

Ormone della crescita (somatotropina)

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Università, Aziende Ospedaliere, Aziende Sanitarie, IRCCS, individuati dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:

ETÀ EVOLUTIVA

— bassa statura da deficit di GH definito dai seguenti parametri clinico-auxologici e di laboratorio

▪ I: Parametri clinico-auxologici:

- a. statura < -3DS oppure statura < -2DS e velocità di crescita/anno < -1DS rispetto alla norma per età e sesso, misurata a distanza di almeno 6 mesi con le stesse modalità;

oppure

- b. velocità di crescita/anno < -2DS o < -1,5 DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura; nei primi 2 anni di vita, sarà sufficiente fare riferimento alla progressiva decelerazione della velocità di crescita (la letteratura non fornisce a riguardo dati definitivi in termini di DS);

oppure

- c. malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisarie dimostrate a livello neuroradiologico o difetti ipofisari multipli che comportino deficit di GH accertato in base ad una delle modalità del punto II;

▪ II: Parametri di laboratorio:

- a. risposta di GH < 10 µg/L a due test farmacologici eseguiti in giorni differenti (la risposta ad un solo test farmacologico >10 µg/L esclude la diagnosi di deficit di GH);

oppure

- b. risposta di GH < 20 µg/L nel caso uno dei due test impiegati sia GHRH + arginina o GHRH + piridostigmina.

Altre condizioni dove il trattamento con rGH viene concesso in età pediatrica

- sindrome di Turner citogeneticamente dimostrata
- deficit staturale nell'insufficienza renale cronica
- soggetti prepuberi affetti dalla sindrome di Prader Willi (PWS), geneticamente dimostrata, con Indice di Massa Corporea o Body Mass Index (BMI) < 95°, normale funzionalità respiratoria, non affetti da sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno

— bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA - Small for Gestational Age) con età uguale o superiore a 4 anni

Per poter accedere al trattamento con GH in individui nati SGA è necessario rispondere ai seguenti criteri:

- peso alla nascita nei nati singoli uguale o inferiore a -2 DS (< 3° centile) per l'età gestazionale, basato sulle tabelle di Gagliardi (Gagliardi L, et al. "Standard antropometrici neonatali prodotti dalla task-force della Società Italiana di Neonatologia e basati su una popolazione italiana nord-orientale". Riv Ital Pediatr (IJP) 1999; 25: 159-69) e comunque inferiore a 2500 g
- età al momento della proposta di somministrazione del GH uguale o superiore ai 4 anni
- statura inferiore o uguale a -2,5 DS e velocità di crescita inferiore al 50° centile
- autorizzazione delle Commissioni Regionali preposte alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH

continua a pag. 216

NOTA 39

Ormone della crescita (somatotropina)

continua da pag. 215

Considerando la relativa limitata esperienza del trattamento con GH negli SGA in Italia, l'autorizzazione al trattamento con rGH in soggetti SGA è concessa per 2 anni previa verifica ed autorizzazione da parte delle Commissioni Regionali preposte alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH appartenenti alla residenza del paziente. Dopo 2 anni di terapia, il proseguimento terapeutico potrà essere nuovamente autorizzato dalle Commissioni Regionali dopo una verifica dei risultati clinici ottenuti nel periodo di trattamento.

In caso di mancata istituzione della Commissione Regionale, la proposta al trattamento con GH da parte del centro prescrittore dovrà essere indirizzata alla Commissione preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH presso l'Istituto Superiore di Sanità, che dovrà dare una risposta al centro prescrittore entro trenta giorni dal ricevimento della richiesta.

ETÀ DI TRANSIZIONE

Viene definita età di transizione quella compresa tra il momento del raggiungimento della statura definitiva del soggetto trattato e l'età di 25 anni. Al raggiungimento della statura definitiva non è più indicata la terapia con GH nelle seguenti patologie:

- **sindrome di Turner**
- **insufficienza renale cronica**
- **sindrome di Prader Willi**
- **soggetti nati piccoli per età gestazionale (SGA)**

Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con GH può essere proseguita senza ulteriori rivalutazioni nelle seguenti patologie:

- **deficit di GH causato da mutazione genetica documentata**
- **panipopituitarismo con difetto di secrezione ormonale multiplo di almeno tre ormoni ipofisari**

Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con rGH negli altri soggetti con deficit di GH può essere proseguita solo se presentano dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH:

- **risposta di GH <6 µg/L dopo ipoglicemia insulinica (ITT)**
oppure
- **risposta di GH <19 µg/L dopo test farmacologico con GHRH + arginina**

ETÀ ADULTA

È indicata la terapia con rGH in soggetti adulti, di età superiore a 25 anni, con livelli di GH allo stimolo con ipoglicemia insulinica <3 µg/L o, in presenza di controindicazioni al test di ipoglicemia insulinica, con picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi, nei casi di:

- **ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni)**
- **ipopituitarismo idiopatico, post traumatico, da neoplasie sellari e parasellari**

Background

Età evolutiva

In soggetti con caratteristiche clinico-auxologiche in accordo con il punto I e con normale secrezione di GH (punto II), la terapia può essere effettuata solo se autorizzata dalla Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH in base alle più recenti acquisizioni scientifiche in materia.

Per il monitoraggio della prescrizione è necessario far riferimento alla prevalenza del trattamento nella popolazione compresa tra 0 e 18 anni d'età, che è stimabile, in base ai dati della letteratura scientifica internazionale degli ultimi 20 anni, in 1:2000 (tasso di esposizione al trattamento). Va, inoltre, tenuto conto che la coorte dei soggetti affetti dalle principali patologie, per cui è indicata la terapia con GH, è sostanzialmente stabile nel tempo e distribuita in modo omogeneo sul territorio.

Età adulta

Soggetti adulti con deficit di GH presentano un abbassamento della qualità di vita, una riduzione della forza muscolare, un aumento dell'adipe viscerale che, insieme ad un aumento del colesterolo circolante, costituisce un fattore di rischio per complicanze cardiovascolari. In particolare, è stato dimostrato un chiaro aumento dei processi di aterosclerosi con netto incremento della mortalità da cause cardiovascolari. Il trattamento sostitutivo con GH biosintetico va comunque riservato solo ai rari casi nei quali vi sia un severo deficit di GH, dimostrato da un picco di risposta < 3 µg/L dopo ipoglicemia insulinica, oppure, in presenza di controindicazioni al test dell'ipoglicemia (cardiopatie, patologia del sistema nervoso centrale, età avanzata), a seguito di un picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi uti-

lizzati con limiti di normalità appropriati alla loro potenza.

Il test con GHRH + arginina viene ad oggi ritenuto l'alternativa di prima scelta e, dopo questo stimolo, un severo deficit di GH è dimostrato da un picco dei livelli circolanti di GH < 9 µg/L. Il rigoroso rispetto di tali criteri esclude la possibilità di un uso improprio o eccessivo del farmaco.

Evidenze disponibili

In base alle evidenze della letteratura, all'approvazione da parte di Food and Drug Administration e EMEA e alla luce del documento della *Consensus Conference ad hoc* (J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 804-10), si ritiene opportuno inserire in fascia A l'indicazione al trattamento con GH nei bambini nati SGA sotto supervisione delle Commissioni Regionali preposte alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH.

Particolari avvertenze

L'Istituto Superiore di Sanità si fa carico della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un Registro informatizzato dell'ormone della crescita (GH) in collaborazione con le Commissioni Regionali identificate dalle singole Regioni. Tali commissioni sono preposte alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH a livello locale e a tal fine hanno libero accesso ai dati relativi ai residenti della propria regione. La compilazione del Registro da parte dei Centri prescrittori è necessaria e indispensabile per la rimborsabilità della terapia da parte del Servizio Sanitario Nazionale. Annualmente l'Istituto Superiore di Sanità provvederà a redigere un rapporto e ad inviarlo all'Agenzia Italiana del Farmaco e alla Conferenza degli Assessori Regionali alla Sanità. **bif**

Bibliografia

1. Badaru A, et al. Alternatives to growth hormone stimulation testing in children. Trends Endocrinol Metab 2004; 15: 252-8.
2. Cappa M, Loche S. Evaluation of growth disorders in the paediatric clinic. J Endocrinol Invest 2003; 26: 54-63.
3. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on adult growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 379-81.
4. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH research society. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3990-3.
5. Dahlgren J, et al. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. Ped Research 2005; 57: 216-22.
6. Dattani M, et al. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. Lancet 2004; 363: 1977-87.
7. Gagliardi L, et al. Standard antropometrici neonatali prodotti dalla task-force della Società Italiana di Neonatologia e basati su una popolazione italiana nord-orientale. Riv Ital Pediatr (IIP) 1999; 25: 159-69.
8. Hoffman DM, et al. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. Lancet 1994; 344: 482-3.
9. Lissett CA, et al. How many tests are required to diagnose growth hormone (GH) deficiency in adults. Clin Endocrinol 1999; 51: 551-7.
10. Maghnie M, et al. Magnetic resonance imaging of the hypothalamus-pituitary unit in children suspected of hypopituitarism: who, how and when to investigate. J Endocrinol Invest 2004; 27: 496-509.

11. Rosilio M, et al. Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH. *Eur J End* 2005; 152: 835-43.
12. Tanaka T, et al. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 2: growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Growth Horm IGF Res* 2002; 12: 323-41.
13. Clayton PE, et al.; European Society of Paediatric Endocrinology. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 165-70. Review.
14. Maghnie M, et al. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 589-96.
15. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Ho KK; 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 695-700.
16. Corneli G, et al. Cut-off limits of the GH response to GHRH plus arginine test and IGF-I levels for the diagnosis of GH deficiency in late adolescents and young adults. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 701-8.
17. Ghigo E, et al. Diagnosis of adult GH deficiency. *Growth Horm IGF Res* 2008; 18: 1-16. Epub 2007 Sep 4. Review.
18. Human growth hormone for the treatment growth failure in children (review), National Institute of Clinical Excellence (NICE), Maggio 2002 (<http://www.nice.org.uk/Guidance/TA42#summary> (accesso verificato il 31/03/09)).

NOTA 40

Analoghi della somatostatina

- lanreotide
- octreotide

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:

- acromegalia
- sindrome associata a tumori neuroendocrini

Background

La somatostatina e i suoi analoghi, octreotide e lanreotide, inibiscono la secrezione del growth hormone (GH) nel 90% dei pazienti affetti da acromegalia, nei quali persista un innalzamento del GH dopo terapia chirurgica o radioterapia o in cui non sussista un'indicazione chirurgica. Tale azione si concretizza in un miglioramento della sintomatologia.

Evidenze disponibili

Non vi sono al momento dati da studi randomizzati che consiglino l'utilizzo degli analoghi della somatostatina in prima linea in alternativa ai trattamenti loco-regionali.

Questi farmaci hanno azione inibente sulla produzione di molti peptidi prodotti da tumori neuroendocrini e risultano quindi efficaci nel controllo delle sindromi associate a questa patologia. Il controllo dei sintomi si può ottenere nel 70-90% dei pazienti con tumore carcinomatoide metastatico e nel 50-85% degli affetti da neoplasie neuroendocrine insulari. **bif**

Bibliografia

1. Lamberts S, et al. Octreotide. *N Engl J Med* 1996; 334: 246-54.
2. Moore D, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly. Birmingham: University of Birmingham, Department of Public Health, 2001: 81. <http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/wmhtac/pdf/Acromegaly.pdf> (accesso verificato il 22/11/2006).
3. Newman CB. Medical management of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 171-90.
4. Steward PM. Current therapy for acromegaly. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 128-32.
5. Tomasetti P, et al. Slow-release lanreotide treatment in endocrine gastrointestinal tumors. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1468-71.

NOTA 41• **calcitonina**

La prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente condizione:

— **morbo di Paget**

Background

La calcitonina è un ormone ipocalcemizzante, un peptide di 32 aminoacidi, normalmente prodotto dalle cellule C della tiroide. L'azione ipocalcemica è principalmente dovuta alla potente azione inibitoria esercitata sugli osteoclasti. L'inibizione dell'attività degli osteoclasti comporta una significativa riduzione del riassorbimento osseo, che può essere utile nei casi in cui risulti patologico o comunque eccessivo rispetto all'attività osteoblastica. Questa caratteristica è efficacemente sfruttata nel trattamento dei disordini ossei, come il morbo di Paget, e nell'ipercalcemia.

Evidenze disponibili

Per quanto riguarda l'osteoporosi, non vi sono prove univoche di efficacia clinica in termini di riduzione di fratture. Nonostante la calcitonina produca, rispetto al placebo, un aumento della massa ossea, non sono documentate in letteratura variazioni di rilievo dell'incidenza

di fratture e, comunque, l'aumento di massa ossea è minore rispetto a quello indotto dall'alendronato.

Uno studio condotto dal *Cochrane Group* per stabilire l'efficacia del trattamento con calcitonina rispetto al placebo, nei pazienti in trattamento con corticosteroidi, non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda l'aumento di massa ossea e il rischio relativo di fratture. La calcitonina può causare nausea, diarrea e flushing. Alcuni pazienti possono diventare resistenti nelle terapie a lungo termine forse a causa dello sviluppo di anticorpi neutralizzanti.

Una recente linea-guida italiana sulla diagnosi e terapia del morbo di Paget indica il posizionamento della calcitonina in questo tipo di pazienti.

Particolari avvertenze

La prescrizione della calcitonina non è rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale per le altre indicazioni autorizzate. **bif**

Bibliografia

1. Adami S, et al. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of Paget's disease of bone. *Reumatismo* 2007; 59: 153-68.
2. Cranney A, et al. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4.
3. Downs RW Jr, et al. Comparison of alendronate and intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1783-8.
4. Gruber HE, et al. Osteoblast numbers after calcitonin therapy: a retrospective study of paired biopsies obtained during longterm calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2000; 66: 29-34.
5. Karsdal MA, et al. Calcitonin. A drug of the past or for the future? Physiologic inhibition of bone resorption while sustaining osteoclast numbers improves bone quality. *BioDrugs* 2008; 22: 137-44.
6. Mincey BA, et al. Prevention and treatment of osteoporosis in women with breast cancer. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 821-9.
7. Muff R, et al. Formation of neutralizing antibodies during intranasal synthetic salmon calcitonin treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1991; 1: 72-5.
8. Sexton PM, et al. Calcitonin. *Curr Med Chem* 1999; 6: 1067-93.

NOTA 42**Bifosfonati**

- **acido etidronico**
- **acido clodronico**

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:

- **morbo di Paget**
 - acido etidronico
- **trattamento delle lesioni osteolitiche da metastasi ossee e del mieloma multiplo**
 - acido clodronico

Background

I bifosfonati rallentano la formazione e la dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite. L'effetto clinico dei bifosfonati è legato alla loro capacità di inibire il riassorbimento osseo.

Evidenze disponibili

È stato anche dimostrato che il bifosfonato acido clodronico agisce non solo mediante l'inibizione dell'attività degli osteoclasti, ma anche tramite una riduzione diretta delle cellule tumorali dell'osso con meccanismi ancora da definire, sia di tipo indiretto (alterazioni del microambiente dell'osso) sia di tipo diretto (apoptosi delle cellule tumorali, oltre che degli osteoclasti).

Per quanto riguarda l'osteoporosi postmenopausale, l'etidronato, somministrato ciclicamente per via orale,

non ha dimostrato nei trial clinici controllati risultati univoci e quindi non è da considerare di sicura efficacia rispetto a end-point clinici.

Particolari avvertenze

L'uso dei bifosfonati è stato associato alla comparsa di osteonecrosi della mandibola e della mascella in pazienti oncologici e con osteoporosi. Di recente, l'Advisory Committee dell'FDA ha pubblicato un warning circa l'eventuale insorgenza di dolore severo, talora disabilitante, a livello osseo, articolare o muscolare associato all'assunzione di bifosfonati. Tale sintomatologia differisce dalla sindrome acuta simil-influenzale (*acute-phase reaction*, APR) caratterizzata da febbre, raffreddore, dolore osseo, artralgia e mialgia che comunemente si osserva in seguito a somministrazione endovenosa dei bifosfonati iniettabili. **bif**

Bibliografia

1. Kyle R. The role of bisphosphonates in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 2000; 132: 734.
2. Diel IJ, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998; 339: 357.
3. Mundy Gr, et al. Bisphosphonates as anticancer drugs. *N Engl J Med* 1998; 339: 398.
4. Djulbegovic B, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4.
5. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis. Scientific Advisory Board Osteoporosis Society of Canada. *CMAJ* 1996; 155: 1113.
6. Ministero della Salute – AIFA. Analisi dei segnali: i bifosfonati. Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2006; 13: 79-81.
7. Silverman SL, et al. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med* 2009; 122 (2 Suppl): S33-45.
8. US Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: bisphosphonates (marketed as Actonel, Actonel + Ca, Aredia, Boniva, Didronel, Fosamax, Fosamax+D, Reclast, Skelid, and Zometa). January 7, 2008. www.fda.gov/CDER/drug/InfoSheets/HCP/bisphosphonatesHCP.htm. (accesso verificato il 06/06/2008).

NOTA 48

Farmaci antiulcera

Anti H2

- cimetidina
- famotidina
- nizatidina
- ranitidina
- roxatidina

Inibitori di pompa

- esomeprazolo
- lansoprazolo
- omeprazolo
- pantoprazolo
- rabeprazolo

La prescrizione a carico del SSN è limitata ai seguenti periodi di trattamento e alle seguenti condizioni:

- durata di trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane)
 - *ulcera duodenale o gastrica positive per Helicobacter pylori (H. pylori)*
 - *per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione*
 - *ulcera duodenale o gastrica H. pylori-negativa (primo episodio)*
 - *malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio)*
- durata di trattamento prolungata, da rivalutare dopo un anno
 - *sindrome di Zollinger-Ellison*
 - *ulcera duodenale o gastrica H. pylori-negativa recidivante*
 - *malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante)*

Background

L'ulcera duodenale è associata a infezione da *H. pylori* nel 90-95% dei casi e l'ulcera gastrica nel 75-85%.

È stato dimostrato da numerosi trial randomizzati e da metanalisi che l'eradicazione dell'infezione previene le recidive dell'ulcera, riducendole al 5-10% o meno.

L'eradicazione è efficace nei linfomi gastrici *H. pylori*-positivi a basso grado di malignità.

Il trattamento eradicante è fortemente raccomandato nell'ulcera duodenale e nell'ulcera gastrica, e lo è con particolare enfasi nei soggetti che hanno sofferto un'emorragia da ulcera, per la prevenzione di risanguinamenti.

Evidenze disponibili

Non ci sono prove convincenti di efficacia del trattamento eradicante nella dispepsia non ulcerosa. Dopo gli iniziali risultati contrastanti, infatti, almeno quattro trial pubblicati negli ultimi due anni hanno dato risultati concordanti che dimostrano l'inefficacia della terapia eradicante.

La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), con o senza esofagite, ha tendenza alle recidive, che possono accentuare il danno esofageo ed esitare in metaplasia dell'epitelio a rischio di evoluzione neoplastica (esofago di Barrett). Nei soggetti oltre 45 anni, se la sintomatologia da reflusso è grave, o continua, o recidivante, è fortemente raccomandata l'endoscopia. Per il trattamento della malattia da reflusso, particolarmente se associata ad esofagite, i farmaci più efficaci sono gli inibitori di pompa protonica, che nella maggior parte dei casi sono sufficienti per somministrazione discontinua e/o a dosi ridotte. I dati disponibili sono in prevalenza negativi rispetto a un vantaggio terapeutico dell'eradicazione dell'*H. pylori* su frequenza e intensità dei disturbi da MRGE. Un piccolo trial, che dimostrerebbe un vantaggio dall'eradicazione nella MRGE senza esofagite grave, presenta manifeste improprietà metodologiche (per es.: valutazione non secondo *intention to treat*; ogni evidenza di vantaggio è azzerata se

i dati sono reinterpretati correttamente). Nella 8ª edizione di Clinical Evidence l'eradicazione dell'*H. pylori* viene giudicata inefficace nel ridurre la frequenza di recidive della MRGE. Infine, anche il Consensus Report di Maastricht 2-2000 cita come consigliabile ("advisable") l'eradicazione dell'*H. pylori* nella MRGE, solo nei soggetti che richiedano "profonda soppressione long-term della secrezione gastrica". Questa posizione sembra dettata dal timore che l'infezione da *H. pylori* associata ad acido-soppressione da inibitori di pompa protonica possa determinare gastrite atrofica, potenziale causa di carcinoma. Tuttavia, questa eventualità è stata rilevata dopo esposizione inusualmente intensa e protratta ad acido-soppressione (trattamento ininterrotto con 20-40 mg di omeprazolo/die per una durata media di 5 anni) ed è contraddetta da altri studi che impiegavano le stesse dosi di omeprazolo in soggetti con MRGE *H. pylori*-positivi e non rilevavano né atrofia gastrica né metaplasia.

Particolari avvertenze

Rimane da considerare il teorico vantaggio dell'eradicazione per prevenire l'insorgenza di carcinoma gastrico, per il quale l'infezione da *H. pylori* è solo uno dei fattori di rischio, insieme alla dieta, all'atrofia della mucosa, all'acquisizione dell'infezione nella prima infanzia, a fattori genetici e ad altri sconosciuti; e non c'è alcun indizio che indichi una riduzione di incidenza dopo eradicazione dell'*H. pylori*.

Se la MRGE è associata a infezione da *H. pylori*, l'eradicazione del batterio può essere indicata se il reflusso è associato a ulcera peptica o a gastrite cronica grave istologicamente documentata o se il controllo dei disturbi richiede trattamento ininterrotto con dosi elevate di inibitori di pompa protonica (per es. omeprazolo, dosi pari o superiori a 20 mg/die).

Il trattamento eradicante va effettuato solo nei casi di dispepsia associata a presenza di ulcera gastrica o duodenale. **bif**

Bibliografia

- Baldi F, et al. Guidelines for the diagnostic and therapeutic management of patients with gastroesophageal reflux disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 107-12.
- Danesh J, Pounder RE. Eradication of *Helicobacter pylori* and non ulcer dyspepsia. *Lancet* 2000; 355: 766-7.
- Davey Smith G, et al. Adverse socioeconomic conditions in childhood and cause specific adult mortality: prospective observational study. *BMJ* 1998; 316: 1631-5.
- De Boer WA, Tytgat GNJ. Regular review. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2000; 320: 31-4.
- Delaney B, et al. *Helicobacter pylori* infection. In: Godlee F, ed. *Clinical Evidence*. 8ª Edizione. London: BMJ Publ Group 2002: 458-9.
- EUROGAST Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993; 341: 1359-62.
- Inadomi JM, et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 1095-100.
- Katzka D. Gastro-esophageal reflux disease. In: Godlee F, Issue 3, ed. *Clinical Evidence*. London: BMJ Publ Group, 2000: 225-35.
- Kuipers EJ, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996; 334: 1018-22.

10. Lundell L, et al. (the Nordic GERD Study Group). Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. *Gastroenterology* 1999; 11: 319-26.
11. Malfertheiner P, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht 2-2000 Consensus report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-80.
12. Moayyedi P, et al. *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 1120-6.
13. Moss SF, et al. Consensus statement for management of gastroesophageal reflux disease: result of a Workshop meeting at Yale University School of Medicine, Dept of Surgery, Nov 16 et 17, 1997. *J Clin Gastroenterol* 1998; 27: 6-12.
14. Parsonnet J. *Helicobacter pylori* in the stomach: a paradox unmasked. *N Engl J Med* 1996; 335: 278-80.
15. Peterson WL, et al. *Helicobacter pylori* related disease. Guidelines for testing and treatment. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1285-91.
16. Schwizer W, et al. *Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastroesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1738-42.
17. Bardou M, et al. Intravenous proton pump inhibitors: an evidence-based review of their use in gastrointestinal disorders. *Drugs* 2009; 69: 435-48.
18. Anonimus. PPI interactions with clopidogrel revisited. *Med Lett Drugs Ther* 2009; 51: 13-4.
19. Dadabhai A, et al. Rabeprazole: a pharmacologic and clinical review for acid-related disorders. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8: 119-26.

NOTA 51

Analoghi del LHRH

- buserelina
- goserelina
- leuprorelina
- triptorelina

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:

- **carcinoma della prostata**
 - buserelina, goserelina, leuprorelina, triptorelina
- **carcinoma della mammella**
 - goserelina, leuprorelina, triptorelina
- **endometriosi**
 - goserelina, leuprorelina, triptorelina
- **fibromi uterini non operabili**
 - goserelina, leuprorelina, triptorelina
- **pubertà precoce**
 - leuprorelina, triptorelina
- **trattamento prechirurgico**
 - *durata di 3 mesi: per gli interventi di miomectomia e isterectomia della paziente metrorragica*
 - *durata di 1 mese: per gli interventi di ablazione endometriale e di resezione di setti endouterini per via isteroscopica*
 - goserelina, leuprorelina, triptorelina

Background

Struttura: analoghi del LHRH.

Meccanismo di azione: le dosi iniziali stimolano la produzione di FSH e LH; un trattamento prolungato determina desensibilizzazione dei recettori ipofisari e inibizione della produzione di entrambi gli ormoni gonadotropi. Funzionalmente si determina una condizione di castrazione farmacologica.

Evidenze disponibili

- **Carcinoma prostatico:** l'uso clinico di questi principi attivi è soprattutto connesso all'inibizione della produzione degli ormoni gonadotropi. La leuprolide in uno studio randomizzato ha mostrato gli stessi risultati ottenuti con il dietilstilbestrolo (DES) in pazienti con malattia metastatica. La goserelina in diversi trial clinici controllati è risultata efficace quanto l'orchietomia. La stessa evidenza si ha anche per la triptorelina, la buserelina e la

leuprorelina. In genere, nella malattia avanzata, entro i primi 3 mesi di trattamento, le risposte obiettive si aggirano intorno al 50%; un ulteriore 25% mostra una stabilità di malattia, mentre il restante 25% progredisce.

- **Carcinoma mammario:** l'uso clinico di questi principi attivi è soprattutto connesso all'inibizione della produzione degli ormoni gonadotropi a seguito dell'induzione dello stato menopausale. Questa indicazione è ovviamente limitata alle donne in premenopausa e perimenopausa (che nel caso siano isterectomizzate abbiano un profilo ormonale conseguente) in cui l'espressione dei recettori per estrogeni e/o progesterone sia positiva o sconosciuta. Infatti, in queste condizioni i risultati terapeutici sono paragonabili o superiori a quelli della ovariectomia.
- **Pubertà precoce:** il limite inferiore di età per l'inizio della pubertà, ancorché non semplice da definire, può essere stabilito a 7 anni (7-13 anni) per le femmine e a 9 anni (9-13,5 anni) per i maschi. Solo la pubertà precoce di origine centrale (pubertà precoce vera o LHRH dipendente) risponde al trattamento con analoghi stabili del LHRH naturale. L'uso di analoghi del LHRH è stato raccomandato da un comitato di approvazione della FDA. I

benefici della terapia per la pubertà precoce includono una completa cessazione del ciclo mestruale nelle ragazze, l'interruzione o un netto rallentamento della maturazione dei caratteri sessuali secondari, il restaurarsi di comportamenti adeguati all'età anagrafica, la prevenzione della maturazione scheletrica precoce; quest'ultimo effetto previene anche la riduzione della statura in età adulta.

- **Endometriosi:** la terapia con reline dell'endometriosi è di elevata efficacia. Scompaiono i dolori, si ha una rapida involuzione degli impianti nell'endometrio ed aumentano le probabilità di successo del trattamento dell'infertilità.
- **Trattamento prechirurgico:** il trattamento per tre mesi con reline di pazienti metrorragiche, in preparazione ad interventi chirurgici sull'utero, porta ad una netta riduzione delle formazioni fibroidi uterine ed aumenta il successo di interventi di tipo conservativo che consentono di preservare la fertilità in donne giovani.

Particolari avvertenze

La prescrizione degli analoghi LHRH non è rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale per altre indicazioni autorizzate. **bif**

Bibliografia

- Boepple PA, et al. Impact of sex steroids and their suppression on skeletal growth maturation. *Am J Physiol* 1988; 255: 559-66.
- Boepple PA, et al. Use of a potent, long-acting agonist of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in the treatment of precocious puberty. *Endocr Rev* 1986; 7: 24-33.
- Cedar MI, et al. Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist plus medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 641-5.
- Conn PM, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Ann Rev Med* 1994; 45: 391-405.
- Garcia-Giralt E, et al. Phase II trial of decapeptyl (D-TRP-6), a potent luteinizing hormone-releasing hormone analogue in untreated advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 455-8.
- Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Wilson JD, et al., eds. *Williams textbook of endocrinology*. 9th ed. W. B. Saunders Company, 1998: 1509-625.
- Harvey HA, et al. Medical castration produced by the GnRH leuprolide to treat metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1068-72.
- Jonat W. Luteinizing hormone-releasing hormone analogues – the rationale for adjuvant use in premenopausal women with early breast cancer. *Br J Cancer* 1998; 78 (Suppl 4): S5-8.
- Kaisari AV, et al. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostate cancer. *Br J Urol* 1991; 67: 502-8.
- Kienle E, Lubben G. Efficacy and safety of leuprorelin acetate depot for prostate cancer. The Gemen Leuprorelin Study Group. *Urol Int* 1996; 56 (Suppl 1): S23-30.
- Maheux R. Treatment of uterine leiomyomata: past, present and future. *Horm Res* 1989; 32: 125-33.
- Marini L, et al. Direct antiproliferative effect of triptorelin on human breast cancer cells. *Anticancer Res* 1994; 14: 1881-5.
- Meldrum DR, et al. "Medina oophorectomy" using a long-acting GnRH agonist: a possible new approach to the treatment of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1081-3.
- Parmar H, et al. Orchiectomy versus long-acting DTrp6LHRH in advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 1987; 59: 248-54.
- Robustelli della Cuna FS, et al. Ormoni antitumorali. In: Bonadonna G, Robustelli della Cuna G. *Medicina Oncologica*. 6° ed. Milano: Elsevier Masson, 1999: 633-58.
- Sylvester RJ, et al. The importance of prognostic factors in the interpretation of two EORTC metastatic prostate cancer trial. European organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. *Eur Urol* 1998; 33: 134-43.
- Taylor CW, et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 994-9.
- The Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1984; 311: 1281-6.
- Vogelzang NJ, et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. *Urology* 1995; 46: 220-6.

NOTA 55**Antibiotici
iniettabili per uso
extra-ospedaliero**

- ceftazidima*
- cefepime*
- mezlocillina*
- piperacillina*
- ampicillina + sulbactam
- piperacillina + tazobactam*
- amikacina*
- gentamicina*
- netilmicina*
- tobramicina

La prescrizione a carico del SSN degli antibiotici iniettabili per l'uso comunitario è limitata alle seguenti condizioni:

- trattamento iniettivo di infezioni gravi delle vie respiratorie, delle vie urinarie, dei tessuti molli, intra-addominali, ostetrico-ginecologiche, ossee e articolari
- trattamento iniettivo delle infezioni causate da microrganismi resistenti ai più comuni antibiotici, particolarmente nei pazienti immunocompromessi

*Cfr evidenze disponibili.

Background

Gli obiettivi della presente nota sono:

1. ottenere il successo terapeutico in caso di infezioni gravi in ambienti extra-ospedalieri, in particolare anche quando sia in causa un agente eziologico resistente ai più comuni antibiotici o nel paziente immunocompromesso;
2. limitare l'induzione di meccanismi di resistenza nei patogeni presenti in comunità.
Devono essere considerati due importanti punti:
 - le infezioni extra-ospedaliere sono suscettibili di un trattamento efficace con agenti a spettro più ristretto per via orale (ad es. infezioni di orecchio, naso e gola, sinusiti, infezioni delle basse vie respiratorie, dei tessuti molli, delle vie urinarie);
 - nel trattamento delle infezioni gravi, per massimizzare l'efficacia della terapia antibiotica, devono essere attentamente considerate le caratteristiche farmacocinetiche delle molecole presenti nella nota, utilizzando precisamente, secondo le indicazioni della scheda tecnica, dosi e numero di somministrazioni adeguate, così da ridurre il rischio di induzione di resistenze batteriche.

Evidenze disponibili

La scelta terapeutica è quasi sempre su base empirica, basata su una diagnosi eziologica presuntiva, su linee guida locali, nazionali o internazionali, ma, ove possibile, va ricercata la diagnosi microbiologica che consenta una terapia mirata.

Concettualmente possiamo suddividere i farmaci presenti nella nota in 6 gruppi.

- Cefalosporine di III (ceftazidima) e di IV generazione (cefepime).
- Aminopenicilline protette (ampicillina-sulbactam).
- Ureidopenicilline (mezlocillina e piperacillina).
- Ureidopenicilline protette (piperacillina-tazobactam).
- Aminoglicosidi (amikacina, gentamicina, netilmicina, tobramicina).

La maggior parte di queste molecole, identificabili con un asterisco, sono efficaci nei confronti di *Pseudomonas aeruginosa*. In particolare le ureidopenicilline associate ad inibitori delle beta-lattamasi presentano un ampio spettro di efficacia e sono inoltre caratterizzate da una modesta tendenza all'induzione di resistenze.

Le cefalosporine di III e IV generazione, così come le ureidopenicilline, associate o meno ad inibitori delle beta-lattamasi e gli aminoglicosidi mantengono di norma una buona attività anti-*Pseudomonas*.

Particolari avvertenze

Un razionale utilizzo degli antibiotici permette di preservare l'ambiente territoriale extra-ospedaliero dalla diffusione delle resistenze batteriche, mantenendolo separato da quello ospedaliero ed evitando il ricorso all'ospedalizzazione per trattare infezioni risolvibili efficacemente al domicilio del paziente. Tali farmaci non dovrebbero rappresentare, di norma, la prima scelta terapeutica, ma vanno riservati a casi selezionati, anche allo scopo di prevenire l'insorgere di ceppi resistenti sul territorio. **bif**

NOTA 56

Antibiotici per continuità ospedale-territorio

- aztreonam
- ertapenem
- imipenem + cilastatina
- meropenem
- rifabutina
- teicoplanina

La prescrizione a carico del SSN è limitata al trattamento iniziato in ambito ospedaliero e al successivo utilizzo in ambito territoriale da parte del Medico di Medicina Generale per garantire la continuità terapeutica.

La prescrivibilità esclusiva in ambito ospedaliero è finalizzata al mantenimento dell'efficacia e alla contemporanea prevenzione dell'insorgenza di resistenza batterica ai principi attivi. La scelta di iniziare un trattamento ospedaliero con tali farmaci dovrebbe essere riservata alle infezioni gravi e in assenza di alternative terapeutiche. Ciò non impedisce, tuttavia, dopo la diagnosi e l'inizio del trattamento, il mantenimento della continuità assistenziale ospedale-territorio a carico del SSN, ove fosse necessario proseguire la terapia a domicilio.

Background

Il problema dell'insorgenza di resistenza batterica è ormai considerato una vera emergenza sanitaria.

In considerazione del peculiare spettro d'azione di questi antibiotici, il loro impiego dovrebbe essere limitato ai casi d'infezione gravi e in assenza di alternative terapeutiche.

L'obiettivo della nota è di conservare a tali antibiotici, con una prescrizione inizialmente ospedaliera confortata da adeguate indagini microbiologiche, la loro pienezza di azione antibatterica, evitando il più possibile l'insorgenza di resistenze.

Le motivazioni da cui ha origine la Nota 56 si basano pertanto non solo sulla criticità d'uso clinico degli antimicrobici in essa compresi, ma anche su rilevanti aspetti medico-sociali a tutela della salute pubblica, per il costante aumento di resistenza verso gli antimicrobici, legato ad un impiego spesso indiscriminato e non selettivo.

La Nota 56 garantisce di fatto la possibilità di proseguire, qualora necessario, a livello domiciliare e a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), una terapia antimicrobica

mirata e specifica prescritta in ambito ospedaliero, previa individuazione della patologia, assicurando in modo concreto la continuità assistenziale ospedale-territorio.

Evidenze disponibili

La nota riguarda antimicrobici di impiego selettivo in determinate affezioni critiche. In particolare:

1. farmaci a spettro antibatterico limitato (teicoplanina, rifabutina);
2. monobattami (aztreonam): efficaci verso i soli gram-negativi "difficili";
3. carbapenemici (ertapenem, imipenem + cilastatina, meropenem): da riservare alla terapia mirata dei casi più critici.

Particolari avvertenze

La prescrizione a carico del SSN è limitata al trattamento iniziato in ambito ospedaliero e al successivo utilizzo in ambito territoriale da parte del Medico di Medicina Generale per garantire la continuità terapeutica.

bif

Bibliografia

1. AHFS Drug information, American Society of Health-System Pharmacists, American Hospital Formulary Service, 2000. Aztreonam: 226-34; Imipenem and cilastatin sodium: 247-56.
2. Antimicrobial resistance. BMJ 1998; 317: 609-71.
3. Facts and Comparisons. St. Louis: Walters Kluwer, 2000. Aztreonam: 1275-7; carbapenem: 1269-75; teicoplanin KU37, rifabutin, KU 12: 1389.
4. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. Hardman JG et al, eds. 9th ed. New York: McGraw Hill, 1996: 1096-7, 1146-7, 1168, 1778, 1036-40.
5. Levy SB. Multidrug resistance: a sign of the times. N Engl J Med 1998; 338: 1376-8.

NOTA 59**Lassativi osmotici**

- lattitolo
- lattulosio

La prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente condizione patologica:

- **encefalopatia porto-sistemica in corso di cirrosi epatica**

Background

Il lattulosio e il lattitolo sono disaccaridi semisintetici non assorbiti a livello gastroenterico. Producono diarrea osmotica con un basso pH fecale e prevengono la proliferazione della flora produttrice di ammonio, per cui risultano utili nel trattamento dell'encefalopatia porto-sistemica.

Tale patologia è rappresentata da un danno reversibile della funzione neurologica associato a disfunzione epatica. Nonostante la frequenza con cui tale condizione si manifesta, sono ancora poco chiari i meccanismi della patogenesi; sembra comunque che sia implicato un aumento della concentrazione di ammonio e che ci possa essere un ruolo di inibizione dei neurotrasmettitori attraverso i recettori dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA) a livello del sistema nervoso centrale e modificazioni nei neurotrasmettitori centrali e negli aminoacidi circolanti.

Le terapie ad oggi disponibili si basano su diverse ipotesi. Sono comunque presenti pochi studi dai quali derivare i dati di efficacia.

Nel 60-80% dei pazienti con encefalopatia epatica si riscontra un aumento dei livelli di ammonio e la terapia, volta alla riduzione dei livelli di ammonio circolante, porta ad una risoluzione dell'encefalopatia. Il razionale del trattamento a base di lattulosio e lattitolo è dovuto all'assenza di uno specifico enzima disaccaridasi sulla membrana dei microvilli degli enterociti nel piccolo intestino, permettendo così l'entrata dei disaccaridi nel colon. Qui il lattulosio e il lattitolo sono catabolizzati dalla flora batterica ad acidi grassi a catena corta, che abbassano il pH intorno a 5. La riduzione del pH favorisce la formazione dello ione ammonio NH_4^+ da NH_3 , ione non assorbibile, intrappolando NH_3 nel colon e riducendo effettivamente la produzione di ammonio nel plasma. Vi sono comunque anche altri meccanismi coinvolti che sembrano contribuire all'efficacia clinica di lattulosio e lattitolo.

Evidenze disponibili

Ad oggi sono disponibili pochi studi che dimostrino l'efficacia terapeutica di lattulosio e lattitolo. Una revisione sistematica, effettuata con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza dei disaccaridi semisintetici nei pazienti con encefalopatia epatica, verso placebo o nessun tipo di intervento o antibiotici, ha evidenziato che il lattulosio e il

lattitolo sono più efficaci del placebo nel migliorare l'encefalopatia porto-sistemica, (RR = 0,62 – in termini di riduzione del rischio di nessun miglioramento – IC 95%: 0,46-0,84); dalla stessa revisione non appare un beneficio significativo dei disaccaridi semisintetici in termini di riduzione di mortalità. Gli autori dell'analisi sottolineano che l'effetto evidenziato potrebbe essere inficiato da bias, considerando la scarsa qualità metodologica dei trial inclusi nella revisione. Infatti limitando l'analisi ai soli studi di elevata qualità metodologica, non emerge una maggiore efficacia dei disaccaridi nei confronti del placebo in termini di rischio di non miglioramento della patologia (RR = 0,92; IC 95%: 0,92-2,04); inoltre il lattulosio e il lattitolo sembrerebbero anche meno efficaci rispetto agli antibiotici in termini di diminuzione del rischio di non miglioramento della patologia (RR = 1,24 IC 95%: 1,02-1,50). Gli autori concludono che la revisione non ha sufficiente potenza per dimostrare un miglior effetto terapeutico dei disaccaridi.

Una recente metanalisi non ha dimostrato differenze significative tra rifaximina e disaccaridi non assorbibili, somministrati a breve o a lungo termine, nel migliorare l'encefalopatia epatica acuta o cronica.

Uno studio randomizzato in aperto, condotto su 90 pazienti affetti da cirrosi, ha dimostrato che tre mesi di trattamento con lattulosio possono migliorare le funzioni cognitive e la qualità di vita. Il lattulosio o i probiotici o la loro associazione hanno evidenziato uguale efficacia nel migliorare alcuni parametri psicometrici e neurologici in un gruppo di 190 pazienti cirrotici, trattati in aperto.

Alcuni trial e due metanalisi suggeriscono che il lattitolo sia efficace quanto il lattulosio, per quanto abbia una maggiore palatabilità e meno effetti collaterali. Nei pazienti con deficienza di lattasi, il lattosio non metabolizzato ha la maggior parte degli effetti dei disaccaridi semisintetici nel colon ed è più economico.

Particolari avvertenze

La terapia con disaccaridi semisintetici è generalmente ben tollerata; i principali effetti collaterali consistono in crampi, diarrea e flatulenza.

La prescrizione non è rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale per altre indicazioni autorizzate. **bif**

Bibliografia

- Als-Nielsen B, et al. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Issue 1 (Edited); CD003044.
- Blanc P, et al. Lactitol or lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: results of a meta-analysis. *Hepatology* 1992; 15: 222.
- Camma C, et al. Lactitol in treatment of chronic hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 916.
- Ferenci P, et al. Newer approaches to treatment of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 329.
- Jiang Q, et al. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 1064-70.
- Morgan MY, et al. Lactitol vs lactulose in the treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: a double blind, randomized trial. *Hepatology* 1987; 7: 1278.
- Mortensen PB, et al. The degradation of amino acids, proteins, and blood to short-chain fatty acids in colon is prevented by lactulose. *Gastroenterology* 1990; 98: 353.
- Mortensen PB. The effect of oral-administered lactulose on colonic nitrogen metabolism and excretion. *Hepatology* 1992; 16: 1350.
- Prasad S, et al. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; 45: 549-59.
- Riggio O, et al. Effect of lactitol and lactulose administration on the fecal flora in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 433.
- Sharma P, et al. An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 506-11.
- Uribe-Esquivel M, et al. In vitro and in vivo lactose and lactulose effects on colonic fermentation and portal-systemic encephalopathy parameters. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1997; 222: 49.

NOTA 65

Farmaci per la sclerosi multipla

- glatiramer acetato
- interferoni β -1a e β -1b ricombinanti

La prescrizione e la dispensazione a carico del SSN da parte di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, sono limitate alle seguenti condizioni:

- **per i pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente diagnosticata secondo i criteri di Polman (Polman, 2005) con punteggio sull'Expanded Disability Status Scale (EDSS) tra 1 e 5,5**
 - glatiramer acetato; interferone β -1a ricombinante; interferone β -1b ricombinante
- **per i pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva e punteggio di invalidità da 3 a 6,5 all'EDSS e almeno 2 ricadute o 1 punto di incremento all'EDSS nei 2 anni precedenti**
 - interferone β -1b ricombinante

Background

La sclerosi multipla (SM) rappresenta una malattia altamente imprevedibile, sia per decorso clinico sia per prognosi, ed è caratterizzata da un corredo sintomatologico altamente proteiforme. Caratteristica fondamentale di questa malattia è l'estrema variabilità focale, temporale e spaziale con cui essa si manifesta e, a causa di questa estrema variabilità, nella gestione dei pazienti con SM risulta molto importante un'esatta valutazione dello stato

clinico al momento della visita per valutare l'eventuale presenza di una riacutizzazione, o per valutare l'eventuale progressione di malattia. La revisione dei criteri diagnostici consente di documentare e definire la diagnosi di SM attraverso un follow-up di risonanza magnetica (comparsa di lesioni gd+ o di nuove lesioni in T2), anche in assenza di un nuovo attacco clinico, facilitando l'individuazione di pazienti che presentano manifestazioni monosintomatiche suggestive della SM, o una progressione della malat-

tia senza evidenti episodi di attacchi e remissioni. Nella sua forma più tipica, la forma recidivante-remittente, la SM si presenta con attacchi clinici acuti seguiti da regressione sintomatologica totale o parziale e da un periodo intercorrente tra un attacco ed un altro che non manifesta alcuna progressione della disabilità. Circa l'80% delle forme classiche a riacutizzazioni e remissioni progredisce, in un tempo variabile, nella forma secondariamente progressiva, caratterizzata da riacutizzazioni associate ad un decorso progressivo.

Il trattamento mira a ridurre la frequenza delle ricadute e a rallentare il decorso clinico della malattia. Trattandosi di una patologia infiammatoria su base autoimmunitaria, si utilizzano farmaci immunomodulatori in quanto riducono l'intensità con la quale il sistema immunitario attacca il sistema nervoso.

L'IFN β -1a e l'IFN β -1b hanno proprietà antivirali e immunomodulatorie. Essi sopprimono la proliferazione dei linfociti T, inibiscono la loro migrazione dalla periferia verso il sistema nervoso centrale e spostano il profilo delle citochine da un tipo pro- a uno antinfiammatorio. L'IFN β -1a è indicato nel trattamento della forma recidivante-remittente allo scopo di ridurre la frequenza delle esacerbazioni, mentre non sono conclusivi i risultati del trattamento sulla progressione dei sintomi.

Evidenze disponibili

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia dell'IFN β -1b e dell'IFN β -1a nella SM recidivante-remittente. Inoltre,

l'IFN β -1b si è dimostrato efficace anche nella SM secondariamente progressiva, nella quale immagini di risonanza magnetica mostrano una riduzione nel numero di nuove lesioni. Il recente studio BENEFIT, ha evidenziato che un trattamento precoce con IFN β 1-b riduce il rischio di progressione di 1 punto del deficit neurologico sulla EDSS a tre anni, tuttavia il Tavolo Neurologico dell'AIFA ha rilevato per questo studio ha alcuni limiti quali il basso livello EDSS di partenza e alcuni limiti dell'analisi statistica, concludendo che sono necessari ulteriori studi a lungo termine per evidenziare un beneficio nel tempo. Glatiramer acetato è una sequenza polipeptidica casuale composta da 4 aminoacidi, la cui sequenza assomiglia a quella della proteina basica della mielina, uno dei principali bersagli contro cui è diretta la risposta immunitaria alla base della sclerosi multipla. Il farmaco avrebbe quindi un'azione di tipo competitivo: funzione da falso bersaglio, distraendo il sistema immunitario dalle strutture endogene. In numerosi studi clinici la somministrazione di glatiramer ha significativamente ridotto la frequenza di ricadute di circa il 30% e il numero di lesioni visibili alla risonanza magnetica.

Particolari avvertenze

L'opportunità di monitorare la prescrizione e la dispensazione (sempre riservata ai centri autorizzati), attraverso schede *ad hoc* opportunamente adattate per forma clinica di SM e per tipo di farmaco, sarà valutata a livello delle singole Regioni. **bif**

Bibliografia

1. Comi G, et al. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 49: 290-7.
2. McDonald WI, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-7.
3. Filippini G, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 545-52.
4. Ge Y, et al. Glatiramer acetate treatment in relapsing-remitting MS: quantitative MR assessment. *Neurology* 2000; 54: 813-7.
5. Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2004; 113: 788-94.
6. Miller DH, et al. Effect of interferon-beta 1b on magnetic resonance imaging outcomes in secondary progressive multiple sclerosis: results of a European multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 1999; 46: 850-9.
7. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56: 1628-36.
8. Steinman L. Immune therapy for autoimmune disease. *Science* 2004; 305: 212-6.
9. Kappos L, et al.; BENEFIT Study Group. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370: 389-97.
10. Polman CH, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58: 840-6.

NOTA 66

- FANS non selettivi*
- COXIB**

La prescrizione dei farmaci antinfiammatori non steroidei a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni patologiche:

- artropatie su base connettivica
- osteoartrosi in fase algica o infiammatoria
- dolore neoplastico
- attacco acuto di gotta

*Aceclofenac; acetametacina; acido mefenamico; acido tiaprofenico; amtolmetina; cinnoxamic; dexibuprofene; diclofenac; diclofenac + misoprostolo; fentiazac; flurbiprofene; furprofene; ibuprofene; indometacina; ketoprofene; lornoxicam; meloxicam; nabumetone; naprossene; nimesulide; oxaprozina; piroxicam; proglumetacina; sulindac; tenoxicam.

**Celecoxib; etoricoxib; parecoxib.

Background

Nel recente passato la letteratura scientifica si è spesso occupata della sicurezza dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) selettivi, e non, della ciclossigenasi 2.

Ritiri dal mercato, limitazioni d'uso e ridefinizione in generale del profilo beneficio/rischio hanno riguardato molte delle molecole appartenenti a questa categoria. Al momento attuale i FANS possono essere sostanzialmente accomunati in un'unica categoria, con differenze presenti soprattutto rispetto al singolo profilo di rischio e al tipo di effetti collaterali possibili.

Evidenze disponibili

Efficacia

Le differenze nell'attività antinfiammatoria dei vari FANS sono modeste, ma vi possono essere considerevoli diversità nella risposta individuale del paziente. Secondo il *British National Formulary* il 60% circa dei pazienti è sensibile a ogni tipo di FANS; dei restanti, alcuni che non rispondono a un farmaco possono trovare giovamento con un altro.

Un effetto analgesico si ottiene in genere in una settimana, mentre per un effetto antinfiammatorio completo (anche dal punto di vista clinico) servono spesso anche tre settimane. Se trascorso questo tempo non vi sono risultati, è bene tentare con un altro farmaco.

Sicurezza

La differenza principale tra i diversi FANS risiede nell'incidenza e nel tipo di effetti indesiderati. Prima di intraprendere la terapia il medico dovrebbe valutare i benefici e i possibili effetti collaterali. La differenza di attività dei vari FANS riflette la selettività nell'inibizione dei diversi tipi di ciclossigenasi; l'inibizione selettiva della ciclossigenasi 2 può migliorare la tollerabilità gastrica, ma molti altri fattori influiscono sulla tollerabilità gastrointestinale e questi, e altri effetti indesiderati, dovrebbero essere valutati nella scelta di un dato FANS.

Al momento della loro immissione in commercio, i COXIB venivano indicati come antinfiammatori privi di rischio gastrointestinale. In realtà, la revisione degli studi di registrazione (come il CLASS e il VIGOR) e nuovi studi pubblicati hanno dimostrato che la gastrolesività era solo lievemente diminuita rispetto ai FANS non selettivi, ed è emerso un aumento di rischio cardiovascolare. Va sottolineato che, al momento attuale, esistono dati importanti di sicurezza per i COXIB e per i FANS che sono stati usati come comparatori in studi molto importanti (diclofenac, ibuprofene, naprossene). Per la grande maggioranza dei vecchi FANS non esistono studi appropriati sulla tossicità cardiovascolare, in mancanza di studi specifici però, non è possibile escluderla.

Studi sia randomizzati sia osservazionali, nonché numerose metanalisi, o revisioni sistematiche, hanno nel tempo confermato la potenziale tossicità cardiovascolare dei COXIB.

Ciò ha significato per alcuni di essi il ritiro dal commercio (rofecoxib, valdecoxib) o la revisione del profilo di rischio (lumiracoxib, poi ritirato per epatotossicità) insieme all'interruzione di importanti studi clinici in corso (celecoxib).

Alla luce dei recenti dubbi sul profilo di sicurezza cardiovascolare, gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 dovrebbero essere preferiti ai FANS non selettivi solo se vi è un'indicazione specifica (per esempio in caso di rischio molto elevato di ulcera, perforazione o sanguinamento gastrointestinale) e comunque soltanto dopo un'attenta valutazione del rischio cardiovascolare. A dosi elevate e nel trattamento a lungo termine, i FANS non selettivi potrebbero comportare un lieve aumento del rischio di eventi trombotici (come infarto miocardico e ictus). Il diclofenac e l'etoricoxib aumentano il rischio trombotico, mentre il naprossene è associato a un rischio inferiore. Dosi elevate di ibuprofene (2,4 g al giorno) possono determinare un lieve aumento di rischi trombotici, mentre dosi basse del farmaco (1,2 g al giorno o meno) non aumentano il rischio

di infarto miocardico. Le diverse raccomandazioni emanate a tal proposito dalle agenzie regolatorie, quali EMEA e FDA, possono sinteticamente riassumersi nella raccomandazione generale di utilizzare i FANS o gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2, nel trattamento sintomatico, alla dose minima efficace e per il periodo più breve possibile; si raccomanda, inoltre, nel caso di trattamento a lungo termine, di considerarne periodicamente la necessità.

Tutti i FANS sono associati a tossicità gastrointestinale grave; il rischio maggiore è per gli anziani. Studi recenti condotti su 7 FANS per via orale, per valutarne la sicurezza, hanno dimostrato notevoli differenze nel rischio di insorgenza di gravi effetti indesiderati a livello del tratto gastrointestinale alto. L'azapropazone è il farmaco gravato dai rischi maggiori (ritirato dal commercio) e l'ibuprofene il meglio tollerato; ketoprofene, indometacina, naprossene e diclofenac hanno un rischio intermedio. Piroxicam e ketorolac hanno dimostrato un maggior rischio gastrolesivo, per cui l'EMA ne ha limitato l'uso (v. RCP dei due prodotti).

Il *Committee on Safety of Medicines* britannico consiglia pertanto di preferire i FANS associati a un basso rischio di effetti gastrointestinali come l'ibuprofene, di iniziare la terapia con la dose più bassa efficace, di non utilizzare più di un FANS alla volta e ricordare che tutti i FANS sono controindicati nei soggetti con ulcera peptica (compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2).

La combinazione di FANS e acido acetilsalicilico a basso dosaggio aumenta il rischio di effetti gastrointestinali; tale associazione deve essere utilizzata solo se è assolutamente necessaria e il paziente è monitorato. Dati preliminari farebbero ipotizzare una riduzione dell'effetto antiaggregante dell'ASA a basso dosaggio con alcuni FANS (ibuprofene e diclofenac), ma i tempi di somministrazione sono critici. Quest'azione di inibizione non potrebbe essere esercitata dal naprossene.

Particolari avvertenze

I FANS devono essere utilizzati con cautela negli anziani (rischi di gravi effetti indesiderati anche mortali), nelle patologie allergiche (sono controindicati nei soggetti con

anamnesi positiva per allergia ad aspirina o a un altro FANS, inclusi coloro in cui un episodio di asma, angioedema, orticaria o rinite sia stato scatenato dall'assunzione di aspirina o di un altro FANS), durante la gravidanza, l'allattamento e nei difetti della coagulazione. L'impiego a lungo termine di alcuni FANS è associato a una riduzione della fertilità femminile, reversibile con la sospensione del trattamento. Nei soggetti con insufficienza renale, i FANS devono essere utilizzati con cautela, in quanto possono peggiorare la funzionalità renale; è necessario somministrare la dose minima possibile e controllare la funzionalità renale. Vari FANS possono avere un effetto epatotossico. La nimesulide ha un rischio epatotossico maggiore degli altri FANS ed è controindicata nei pazienti epatopatici, in quelli con una storia di abuso di alcool e negli assuntori di altri farmaci epatotossici.

Tutti i FANS sono controindicati nello scompenso cardiaco grave. Gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 sono controindicati nella cardiopatia ischemica, nelle patologie cerebrovascolari, nelle patologie arteriose periferiche e nello scompenso cardiaco moderato e grave. Gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 devono essere usati con cautela nei pazienti con storia di insufficienza cardiaca, disfunzioni del ventricolo sinistro o ipertensione, così come in caso di edema per cause diverse e quando vi sono fattori di rischio cardiovascolare. In alcuni studi il diclofenac ha mostrato un rischio cardiovascolare simile all'etoricoxib. Il *Committee on Safety of Medicines* britannico avverte che i FANS non devono essere somministrati a soggetti con ulcera peptica attiva o pregressa e che gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 sono controindicati in caso di ulcera peptica attiva.

Secondo la stessa fonte ogni peggioramento di asma può essere attribuito all'assunzione di un FANS.

Anche se è preferibile astenersi dalla prescrizione di FANS in soggetti con un'ulcera gastrointestinale o un sanguinamento in atto o pregresso, e sospenderli nel caso in cui si verificano queste condizioni, non si deve trascurare il fatto che molti pazienti affetti da gravi malattie reumatologiche (come l'artrite reumatoide) possano trarre beneficio dall'uso dei FANS per il controllo della sintomatologia dolorosa. **bif**

Bibliografia

1. Juni P, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib; cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021-9.
2. Kearney PM, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of artherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302-8.
3. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, British Medical Association. *British National Formulary 53 British Medical Journal and Royal Pharmaceutical Society Publishing* 2007.
4. Zhang JJ, et al. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: a class-wide meta-analysis. *JAMA* 2006; 296: (doi: 10.1001/jama.296.13.jrv 60015).
5. McGettigan P, et al. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase-2. *JAMA* 2006; 296: (doi 10.1001/Jama.296.13.jrv 60015).
6. Scheiman JM, et al. Summing the risk of NSAID therapy. *Lancet* 2007; 12; 369: 1580-1.
7. Marnett LJ. The COXIB experience: a look in the rearview mirror. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2009; 49: 265-90.
8. Layton D, et al. Prescriber adoption of newly approved selective COX-2 inhibitors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 1168-74.
9. Juby AG, et al. Utility of published guidelines on the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the elderly. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1191-4.
10. Abraham NS, et al. National mortality following upper gastrointestinal or cardiovascular events in older veterans with recent nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 97-106.
11. Abraham NS, et al. Effectiveness of national provider prescription of PPI gastroprotection among elderly NSAID users. *Am Gastroenterol* 2008; 103: 323-32.
12. Layton D, et al. Evaluation of risk profiles for gastrointestinal and cardiovascular adverse effects in nonselective NSAID and COX-2 inhibitor users: a cohort study using pharmacy dispensing data in The Netherlands. *Drug Saf* 2008; 31: 143-58.
13. Frampton JE, et al. Celecoxib: a review of its use in the management of arthritis and acute pain. *Drugs* 2007; 67: 2433-72.

NOTA 74

Farmaci per l'infertilità femminile e maschile

- follitropina α da DNA ricombinante
- follitropina β da DNA ricombinante
- lutropina α
- menotropina
- urofollitropina

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:

- trattamento dell'infertilità femminile: in donne di età non superiore ai 45 anni con valori di FSH, al 3° giorno del ciclo, non superiori a 30 mUI/ml
- trattamento dell'infertilità maschile

Background

L'infertilità di coppia è un problema di vaste proporzioni che coinvolge anche in Italia decine di migliaia di persone. L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima intorno al 15-20% le coppie con problemi di fertilità nei paesi industrializzati avanzati.

L'infertilità di coppia è legata, nel 35% circa dei casi, al fattore femminile, nel 30% al fattore maschile; nel 20% dei casi si rilevano problemi in ambedue i partner e nel 15% dei casi l'infertilità rimane sconosciuta (infertilità inspiegata). Le alterazioni dei fenomeni fisiologici dell'ovula-

zione rappresentano un'importante causa di infertilità di coppia (18-25% dei casi). L'individuazione dell'ovulazione in queste donne è finalizzata ad indurre lo sviluppo follicolare e la conseguente ovulazione.

Il trattamento dell'infertilità femminile con gonadotropine è pertanto consigliato nelle diverse condizioni patologiche di cicli anovulari. L'indicazione all'uso delle gonadotropine si è notevolmente ampliata negli ultimi decenni, in quanto, oltre a situazioni patologiche di infertilità, le gonadotropine vengono utilizzate anche in donne normo-ovulanti sottoposte ad iperstimolazioni

ovariche controllate necessarie al ripristino della fertilità mediante tecniche di procreazione medicalmente assistita (FIVET, ICS).

L'infertilità maschile ha diverse cause, spesso difficilmente diagnosticabili e soltanto in alcuni casi di alterazione della spermatogenesi (ipogonadismo ipo- o normogonadotropo) esiste un razionale per un intervento terapeutico efficace con gonadotropine.

Evidenze disponibili

Le gonadotropine follicolostimolanti attualmente in uso si possono ricondurre a due grandi gruppi:

1. gonadotropine di origine estrattiva urinaria;
2. gonadotropine ricombinanti prodotte mediante transfezione della linea cellulare ovarica di criceto cinese con plasmidi contenenti le due subunità geniche che codificano per l'FSH.

Gli studi di confronto tra FSH ricombinante ed urinario sono stati oggetto di consistenti metanalisi nonché di numerosi studi farmaco-economici; tuttavia, le conclusioni in termini di evidenze certe di maggiore efficacia sono attualmente ancora contrastanti.

Particolari avvertenze

Sulla base dei dati di letteratura e al fine di evitare l'iperstimolazione ovarica, viene suggerito di non superare il dosaggio massimo complessivo di 12.600 UI/paziente diviso in due o più cicli non superando comunque il do-

saggio massimo di 6300 UI/ciclo nella donna. Nell'infertilità maschile si suggerisce di non superare il dosaggio massimo, per singola prescrizione, di 150 UI di FSH 3 volte alla settimana per 4 mesi. Se dopo i trattamenti con tali dosi non si ottiene un risultato positivo (nel trattamento dell'infertilità), eventuali nuovi trattamenti possono comportare rischi superiori ai risultati attesi.

Se effettuato con dosi improprie ed elevate, il trattamento con gonadotropine può essere responsabile:

- a. della cosiddetta sindrome da iperstimolazione ovarica, con passaggio di liquido nello spazio peritoneale e conseguenti ipovolemia, oliguria, emoconcentrazione, ascite massiva, eventualmente emoperitoneo, shock anche ad esito letale;
 - b. di eventi tromboembolici in concomitanza o indipendenti dalla suddetta sindrome a carico di organi critici (cervello, polmone) e delle estremità;
 - c. di complicazioni polmonari (atelettasia, dispnea, tachipnea, sindrome della insufficienza respiratoria acuta), oltre a cisti ovariche, torsione degli annessi, forti caldane, reazioni febbrili, nausea, crampi addominali, meteorismo, gravidanze ectopiche e multiple.
- Nei casi di iperstimolazione ovarica sono controindicati i rapporti sessuali, per il rischio di insorgenza di gravidanze plurime.

Nell'uomo, la somministrazione di gonadotropine provoca ginecomastia, dolore al seno, mastite, nausea, anomalie delle frazioni lipoproteiche, aumento nel sangue degli enzimi epatici, eritrocitosi. **bif**

Bibliografia

1. AHFS Drug information, American Society of Health-System Pharmacists 2000: 2816-9.
2. De Placido G, et al. Recombinant follicle stimulating hormone is effective in poor responders to highly purified follicle stimulating hormone. *Human Reproduction* 2000; 15: 17-20.
3. Facts and comparisons. St. Louis: Walter Kluwer, 2000: 246-58.
4. Filicori M, et al. Comparison of controlled ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin or recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 2003; 80: 390-7.
5. Keye WR Jr, et al. In: *Infertilità. Valutazione e trattamento*. Roma: Verduci editore 1997; 587-91.
6. Leibowitz D, Hoffman J. Fertility drug therapies: past, present, and future. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2000; 29: 201-10.
7. Mantovani IG, et al. Pharmacoeconomic aspects of in-vitro fertilization in Italy. *Human Reproduction* 1999; 14: 953-8.
8. Van Wely M, et al. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulation hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles. In: *The Cochrane Library. Issue 1*. Oxford: Update Software, 2003.

NOTA 75

Farmaci per la disfunzione erettile

- alprostadil
- sildenafil
- vardenafil
- tadalafil

La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti con:

- lesioni permanenti del midollo spinale e compromissione della funzione erettile

Background

Le lesioni permanenti che coinvolgono il midollo spinale possono compromettere la funzione erettile. Il grado di disfunzione erettile dipende dalla complessità o dal livello della lesione.

Farmaci quali l'alprostadil o gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (sildenafil, vardenafil e tadalafil), seppure con meccanismo d'azione differente, sono utilizzati per trattare tale condizione. L'alprostadil, in vendita come soluzione iniettabile per uso intracavernoso, è in grado di indurre un'erezione per rilascio diretto della muscolatura liscia; il sildenafil, il vardenafil e il tadalafil sono inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5, enzima responsabile dell'inattivazione del GMP ciclico. Un aumentato livello intracellulare di GMP ciclico causa una riduzione del calcio citoplasmatico e porta ad un rilasciamento delle cellule muscolari lisce che sono necessarie per l'erezione del pene.

Evidenze disponibili

Nel novembre 2004, la *Agency for Healthcare Research and Quality* statunitense nel report di Technology Asses-

sment "Sexuality and Reproductive Health Following Spinal Cord Injury" ha preso in esame il confronto tra la somministrazione di alprostadil intracavernoso e sildenafil per via orale. Sebbene esistano differenze nel disegno degli studi e nelle misure di esito utilizzate, gli autori concludono che il tasso di risposta in termini di erezione soddisfacente da alprostadil è del 90% (*random effects pooled estimate*: 0,90 [95% CI 0,83, 0,97]) vs il 79% con sildenafil a dosaggio variabile da 25-100 mg (*random effects pooled estimate*: 0,79 [95% CI 0,68, 0,90]). Dal punto di vista della sicurezza i due trattamenti sono risultati generalmente ben tollerati.

Per quanto riguarda gli altri inibitori della fosfodiesterasi commercializzati dopo il sildenafil (tadalafil e vardenafil), i dati attualmente disponibili non consentono una loro comparazione diretta.

Le conclusioni, in termini di evidenza, sono sufficienti per riconsiderare il ruolo in terapia del sildenafil e dei suoi congeneri per la prescrizione a carico Servizio Sanitario Nazionale del trattamento della disfunzione erettile in questa tipologia di pazienti. **bif**

Bibliografia

1. Brock GB, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 2002; 168: 1332.
2. Derry F, et al. Efficacy and safety of sildenafil citrate (Viagra) in men with erectile dysfunction and spinal cord injury: a review. *Urology* 2002; 60: 49-57.
3. Eardley I, et al. An open-label, multicentre, randomized, crossover study comparing sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naive to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy. *BJU Int* 2005; 96: 1323-32.
4. Gans WH, et al. Efficacy and safety of oral sildenafil in men with erectile dysfunction and spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2001; 24: 35-40.
5. Giuliano E, et al. Randomized trial of sildenafil for the treatment of erectile dysfunction in spinal cord injury. Sildenafil Study Group. *Ann Neurol* 1999; 46: 15-21.
6. Goldstein I, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1397.
7. Porst H, et al. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. *Urology* 2003; 62: 121.
8. Sanchez RA, et al. Efficacy, safety and predictive factors of therapeutic success with sildenafil for erectile dysfunction in patients with different spinal cord injuries. *Spinal Cord* 2001; 39: 637-43.
9. Schmid DM, et al. Sildenafil in the treatment of sexual dysfunction in spinal cord-injured male patients. *Eur Urol* 2000; 38: 184-93.
10. Sexuality and Reproductive Health Following Spinal Cord Injury. Evidence Report (AHRQ Publication No. 05-E003-2). <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/sexlspine/sexlspine.pdf> (accesso verificato il 22/11/07).
11. Urciuoli R, et al. Prostaglandin E1 for treatment of erectile dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 2.
12. Valiquette L, et al.; Vardenafil Study Group. Sustained efficacy and safety of vardenafil for treatment of erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1291-7.

NOTA 76

Sali di ferro

- ferrico gluconato
- ferromaltoso
- ferroso gluconato

La prescrizione a carico del SSN, in situazioni di carenza documentata, è limitata alle seguenti categorie di pazienti:

- bambini di età < 3 anni
- donne in gravidanza
- anziani (> 65 anni)

La rimborsabilità dei prodotti di ferro a costo più elevato è limitata alle condizioni di maggiore criticità. **bif**

NOTA 79

Bifosfonati

- acido alendronico
- acido risedronico
- acido ibandronico
- acido alendronico + vitamina D3

Altri

- raloxifene
- ranelato di stronzio
- teriparatide
- ormone paratiroideo

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni di rischio:

- soggetti di età superiore a 50 anni in cui sia previsto un trattamento > 3 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi
 - ac. alendronico, ac. risedronico, ac. alendronico + vitamina D3
- soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore
- soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno ≤ 4 ($0 \leq 5$ per ultrasuoni falangi)
- soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno ≤ 3 ($0 \leq 4$ per ultrasuoni falangi) e con almeno uno dei seguenti fattori di rischio aggiuntivi
 - storia familiare di fratture vertebrali e/o di femore
 - artrite reumatoide e altre connettiviti
 - pregressa frattura osteoporotica al polso
 - menopausa prima dei 45 anni di età
 - terapia cortisonica cronica
 - ac. alendronico, ac. alendronico + vitamina D3, ac. risedronico, ac. ibandronico, raloxifene, ranelato di stronzio
- soggetti che incorrono in una nuova frattura vertebrale moderata-severa o in una frattura di femore in corso di trattamento con uno degli altri farmaci della Nota 79 (alendronato, alendronato+vit. D3, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio) da almeno un anno per una pregressa frattura vertebrale moderata-severa o una frattura di femore. Soggetti, anche se in precedenza mai trattati con gli altri farmaci della Nota 79 (alendronato, alendronato+vit. D3, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio), che si presentano cumulativamente con 3 o più pregresse fratture vertebrali severe o di femore o con 2 fratture vertebrali severe ed una frattura femorale prossimale

La nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre due volte (per un totale complessivo di 18 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano

- teriparatide, ormone paratiroideo

continua a pag. 235

NOTA 79

Bifosfonati

- acido alendronico
- acido risedronico
- acido ibandronico
- acido alendronico + vitamina D3

Altri

- raloxifene
- ranelato di stronzio
- teriparatide
- ormone paratiroideo

continua da pag. 234

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni di rischio:

- **soggetti di età superiore a 50 anni in trattamento da più di 12 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi e che si presentano con una frattura vertebrale severa o due fratture vertebrali moderate**

La nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre due volte (per un totale complessivo di 18 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano

- teriparatide.

Prima di avviare la terapia con i farmaci sopraindicati, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D, ricorrendo, ove dieta ed esposizione solari siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e vitamina D3 (e non ai suoi metaboliti idrossilati). La prevenzione delle fratture osteoporotiche deve anche prevedere un adeguato esercizio fisico, la sospensione del fumo e la eliminazione di condizioni ambientali ed individuali favorevoli i traumi. Non deve essere dimenticato, infine, che tutti principi attivi non sono privi di effetti collaterali per cui va attentamente valutato il rapporto vantaggi e rischi terapeutici. Inoltre la loro associazione è potenzialmente pericolosa e va pertanto evitata. Per l'applicazione della Nota 79, la valutazione della massa ossea con tecnica DXA o ad ultrasuoni deve essere fatta presso strutture pubbliche o convenzionate con il SSN.

La prescrizione va fatta nel rispetto delle indicazioni e delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci.

Background

Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura. I provvedimenti non farmacologici (adeguato apporto di calcio e vitamina D, attività fisica) o la eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, rischi ambientali di cadute) non hanno controindicazioni e possono quindi essere raccomandati a chiunque. L'utilizzo di farmaci è sempre associato a potenziali rischi per cui il loro utilizzo deve essere riservato ai pazienti a rischio più elevato di frattura, che sono poi gli unici per i quali esiste un'adeguata documentazione di efficacia. L'utilizzo di farmaci è anche condizionato dal rapporto tra vantaggi e svantaggi la cui stima individuale è spesso complessa e deve tener conto di aspetti di farmacoeconomia. Ciò appare particolarmente rilevante per l'utilizzo di teriparatide, da riservare ai pazienti più gravi e quindi a maggior rischio di nuove fratture.

La Nota 79 prevede il trattamento farmacologico dell'osteoporosi a carico del Servizio Sanitario Nazionale per pazienti con rischio di frattura sufficientemente elevato da giustificare gli inevitabili rischi connessi a trattamenti di lungo termine. I pazienti con pregresse fratture osteoporotiche sono quelli più a rischio di ulteriori fratture (> 20% a

10 anni). Va anche sottolineato che l'efficacia anti-fratturativa di tutti i prodotti in nota è stata prevalentemente dimostrata in pazienti con una storia pregressa di frattura vertebrale (studi FIT, VERT, BONE e SOTI). Una condizione di rischio analoga è stata anche documentata per i pazienti ultra-cinquantenni in trattamento cortisonico cronico. La documentazione di efficacia nell'osteoporosi cortisonica per alcuni farmaci giustifica l'estensione della Nota 79 a donne e uomini in trattamento con dosi medio-elevate di corticosteroidi.

In altre condizioni (ad esempio bassa massa ossea) la definizione di una soglia di intervento è complicata dall'interagire di più fattori di rischio oltre che dalla minore documentazione di efficacia dei farmaci disponibili. Dall'analisi di studi epidemiologici di grandi dimensioni, condotti in Nord Europa e negli USA, è stato possibile sviluppare algoritmi per una stima del rischio di frattura a 10 anni, basata sulla valutazione densitometrica (DXA) del femore o ultrasonografica delle falangi in combinazione con altri fattori di rischio (<http://www.shef.ac.uk/FRAX> oppure algoritmo SIOMMMS: <http://SIOMMMS.it>: linee guida). Una ragionevole semplificazione dei suddetti algoritmi consente di identificare due soglie densitometriche

ossee a femore o falangi, al di sotto delle quali il rischio di frattura clinica vertebrale a 10 anni sia $> 10\%$: $\leq 4,0$ o $-3,0$ di T score, in relazione alla presenza o meno di ulteriori importanti fattori di rischio.

La teriparatide e l'ormone paratiroideo per il loro profilo di sicurezza vanno riservati a pazienti con una osteoporosi severa e ad altissimo rischio di nuove fratture da fragilità. Questo livello di rischio è identificato dalla presenza di multiple fratture vertebrali severe o dalla comparsa di nuove fratture dopo un congruo periodo di terapia con altri farmaci. La nota prevede che un paziente può essere in Nota 79 per teriparatide o paratormone se ha multiple pregresse fratture vertebrali moderate-severe o di femore o, limitatamente a teriparatide, se sono presenti fratture pregresse moderate-severe ed il paziente è in terapia steroidea cronica. La definizione di severità di frattura è quella descritta da Genant sulla base della schematizzazione riportata in figura 1.

Evidenze disponibili

Per tutti i farmaci della Nota 79 è stata documentata l'efficacia sul rischio di fratture vertebrali post-menopausali con percentuali di riduzione del rischio comprese tra 30 e 60% e con un numero di donne da trattare per 3 anni per evitare una frattura vertebrale (*number needed to treat*, NNT), compreso fra 10 e 20, tra i soggetti a più elevato rischio. In soggetti a minor rischio il NNT a 3 anni è superiore a 200. L'effetto sulle fratture di femore è ben documentato solo per alcuni farmaci. Va ricordato che nei soggetti anziani, per la prevenzione delle fratture di fe-

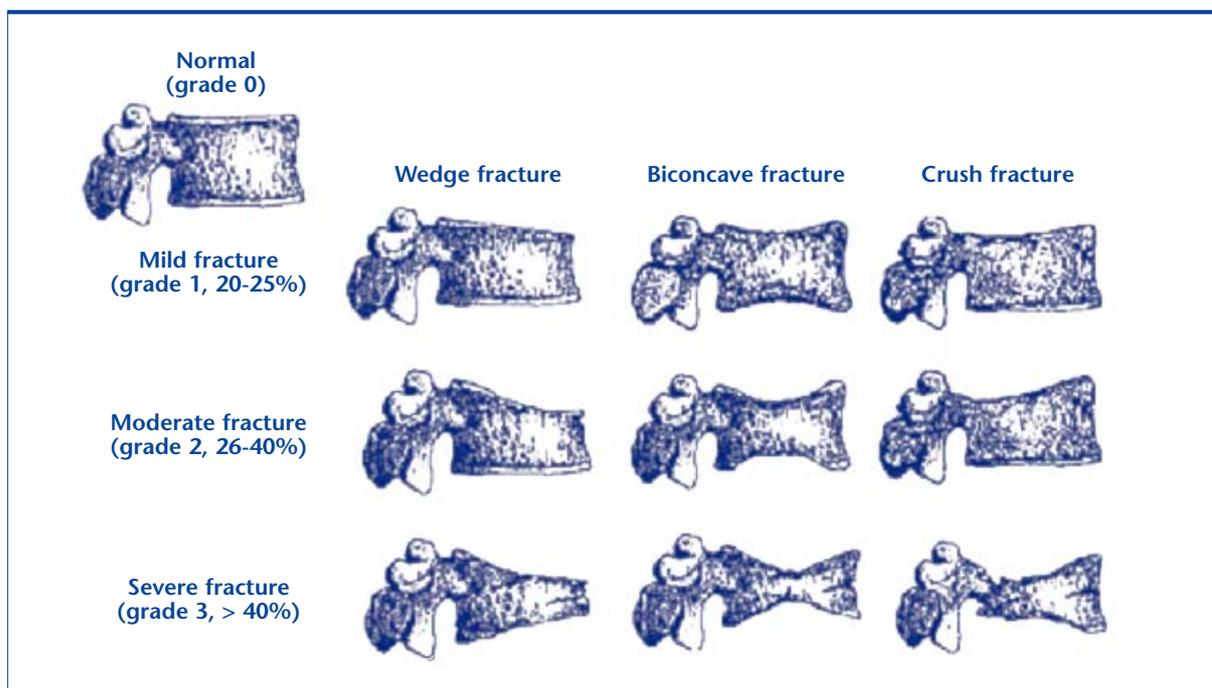
more sono disponibili più solide documentazioni di efficacia con la correzione dell'apporto di vitamina D. È stato documentato che la carenza di vitamina D vanifica del tutto l'effetto dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi.

L'alendronato è disponibile in Nota 79 anche in associazione con vitamina D. L'unico studio comparativo condotto con quest'associazione, in soggetti non vitamina D-carenti, non dimostra alcun vantaggio rispetto alla formulazione standard.

Nel maschio l'efficacia terapeutica è stata valutata in trial controllati e randomizzati per alendronato e risedronato ai quali pertanto si riferisce la nota. Il numero dei pazienti del trial era modesto e non era calcolato per valutare gli effetti del trattamento sulle fratture osteoporotiche. L'efficacia per la prevenzione delle fratture è quindi in parte surrogata dai dati sulla massa ossea.

In soggetti in trattamento cortisonico effetti favorevoli dei bifosfonati sulla densità minerale ossea sono stati rilevati in più trial randomizzati. L'efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali (ma non delle fratture non vertebrali) è stata dimostrata in trial randomizzati per risedronato ed alendronato. In questi e in altri studi, l'esposizione ai corticosteroidi in grado di aumentare in maniera clinicamente rilevante il rischio di fratture osteoporotiche, è generalmente stimata in 7,5 mg/die o più di prednisone o equivalenti. È importante l'osservazione che gli effetti favorevoli dei bifosfonati sulle fratture e sulla densità minerale ossea sono più evidenti in uomini ultra-cinquantenni e in donne in post-menopausa. In un recente studio

Figura 1. Classificazione di Genant.



la terapia con teriparatide si è dimostrata superiore ad alendronato nel ridurre il rischio di frattura in soggetti in terapia cronica con cortisonici.

Il trattamento con teriparatide riduce il rischio di frattura vertebrale a valori inferiori al 10% in 10 anni anche in soggetti ad alto rischio. Il suo utilizzo è limitato a questi ultimi pazienti per il suo ancora incerto profilo di sicurezza (vedi sotto).

Tra le forme severe di osteoporosi va inclusa anche la osteogenesi imperfetta. Le forme severe di osteoporosi idiopatica ad esordio giovanile sono assimilabili alla osteogenesi imperfetta. Il neridronato è l'unico farmaco con indicazione e prescrivibilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale per questa patologia.

Particolari avvertenze

Alendronato, risedronato e ibandronato appartengono alla classe dei bifosfonati. Questi farmaci non sono privi di effetti indesiderati. Tra questi il più comune, quando i farmaci sono assunti per os, è la comparsa o accentuazione di esofagite, particolarmente in persone con reflusso gastro-esofageo o alterata motilità esofagea o che assumono FANS o che sono incapaci di seguire le raccomandazioni del foglietto illustrativo (compressa presa a digiuno con abbondante acqua, rimanendo in posizione eretta o seduta per almeno trenta minuti). Questo effetto collaterale è apparentemente meno frequente con le formulazioni intermittenti (settimanale o mensile).

La terapia con bifosfonati è stata associata alla comparsa di osteonecrosi delle ossa del cavo orale. Numerose evidenze scientifiche hanno ormai dimostrato la correlazione tra l'osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ) e l'impiego terapeutico dei bifosfonati, nonché il meccanismo patogenetico molecolare che sottende l'insorgenza di questo effetto collaterale; negli ultimi anni, in particolare dal 2003 al 2007, sono stati segnalati 1113 casi di ONJ descritti in 65 articoli scientifici. L'aumento della segnalazione dell'osteonecrosi da bifosfonati, se da un lato mette in evidenza la sottostima e l'under reporting del fenomeno stesso, dall'altro rende ragione della crescente attenzione, da parte delle Autorità Regolatorie, nei riguardi di questa particolare classe di farmaci. Studi clinici hanno inoltre stimato che l'insorgenza dell'ONJ è associata non solo alla somministrazione endovenosa di bifosfonati ad alte dosi, ma anche a quella orale normalmente impiegata per il trattamento dell'osteoporosi, anche se con una incidenza inferiore. Alla luce di queste evidenze, le Autorità Regolatorie di diversi paesi hanno ritenuto necessario mettere a disposizione del personale medico e medico odontoiatrico, specifiche raccomandazioni al fine di poter gestire e contenere il fenomeno dell'osteonecrosi indotta da bifosfonati. Si raccomanda a tutti i pazienti in trattamento

con bifosfonati una rigida ed attenta igiene orale e profilassi antibiotica in caso di interventi dentari cruenti (estrazioni, impianti, ecc.). È preferibile effettuare interventi di igiene dentaria (granulomi, infezioni, ecc.) prima di avviare la terapia con bifosfonati.

Inoltre, di recente, l'*Advisory Committee* della Food and Drug Administration ha pubblicato un *warning* circa l'eventuale insorgenza di dolore severo, talora disabilitante, a livello osseo, articolare o muscolare associato all'assunzione di bifosfonati. Tale sintomatologia differisce dalla sindrome acuta simil-influenzale (*acute-phase reaction*, APR) caratterizzata da febbre, raffreddore, dolore osseo, artralgia e mialgia che comunemente si osserva in seguito a somministrazione endovenosa dei bifosfonati iniettabili.

Il raloxifene è un modulatore dei recettori estrogenici. I suoi effetti sono simil-estrogenici su osso (riduzione del turn-over) e fegato (riduzione di colesterolo e lipoproteine LDL) e anti-estrogenici su endometrio e mammella. Da studi specifici è emerso che raloxifene ha un effetto neutro sul rischio cardiovascolare, mentre si associa ad un significativo aumento del rischio di ictus e tromboembolismo venoso.

Il meccanismo d'azione del ranelato di stronzio è ancora poco conosciuto: sembra che inibisca il riassorbimento osseo e contemporaneamente stimoli la formazione di tessuto osseo. La terapia con ranelato di stronzio si associa ad incremento del rischio di tromboembolismo venoso e a reazioni allergiche gravi (sindrome DRESS).

La teriparatide stimola la neoformazione di osso soprattutto a livello della colonna. Il trattamento cronico provoca nei ratti la comparsa di osteosarcomi. Ciò giustifica sia la limitata durata dei trattamenti, sia la necessità di limitare la prescrivibilità a centri specialistici particolarmente qualificati. **bif**

- Bibliografia**
1. **Adami S, et al.** Two-year effects of alendronate on bone mineral density and fracture in patients on glucocorticoids. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 202-11.
- Adami S, et al.** Vitamin D status and response to treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009; 20: 239-44. Epub 2008 Jun 13.
- Adami S, et al.** Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: The ICARO Study. *J Bone Min Res* 2006; 21: 1565-70.
- Barrett-Connor E, et al.** Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125-37.

5. Bischoff-Ferrari HA, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2257-64.
6. Black DM, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
7. Chesnut CH, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241-9.
8. Cummings SR, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077-82.
9. De Groen PC, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996; 335: 1016-21.
10. Ettinger B, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637-45.
11. Harris ST, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999; 282: 1344-52.
12. Kanis JA, et al. Ten-year probabilities of clinical vertebral fractures according to phalangeal quantitative ultrasonography. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1065-70.
13. Lenchik L, et al. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures: importance of recognition and description by radiologists. *Am J Roentgenol* 2004; 183: 949-58.
14. Lindsay R, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285: 320-3.
15. McClung M, et al. Effect of risedronate on hip fracture risk in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-40.
16. Meunier PJ, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68.
17. Migliorati CA, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Onco* 2006; 7: 508-14.
18. Neer RM, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-41.
19. Orwoll E, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604-10.
20. Reginster J, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteop Intern* 2000; 11: 83-91.
21. Reginster JY, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816-22.
22. Ruggiero SL, et al. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. Background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Sur Oral Med Oral Path Oral Rad Endod* 2006; 102: 433-41.
23. Saag KG, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2028-39.
24. Società Italiana di Reumatologia. Linee Guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. Sinossi. Pavia: Edimes, 2006.
25. Van Staa TP, et al. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 777-87.
26. Wallach S, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calc Tissue Int* 2000; 67: 277-85.
27. WHO Study Group on Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. 1994. Geneva, World Health Organization. Technical report series 843.
28. Edwards BJ, et al. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol* 2008; 9: 1166-72.
29. Silverman SL, et al. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med* 2009; 122: S33-45.
30. US Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: bisphosphonates (marketed as Actonel, Actonel + Ca, Aredia, Boniva, Didronel, Fosamax, Fosamax+D, Reclast, Skelid, and Zometa). January 7, 2008. <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/bisphosphonatesHCP.htm> (accesso verificato il 06/04/2009).

NOTA 82

Antileucotrieni

- montelukast
- zafirlukast

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:

- trattamento di "seconda linea" dell'asma moderata persistente, in aggiunta agli steroidi per via inalatoria, quando questi non garantiscano un controllo adeguato della patologia, anche dopo associazione con β -2 agonisti
- profilassi dell'asma da sforzo

Quando gli steroidi risultino insufficienti è preferibile, piuttosto che aumentarne il dosaggio, aggiungere un farmaco di "seconda linea". Tra questi la prima scelta è rappresentata dai β -2 agonisti a lunga durata d'azione, seguiti, come seconda scelta, dagli antileucotrieni.

Background

Nei pazienti affetti da asma lieve-moderata persistente non controllata da steroidi inalatori, è preferibile aggiungere un farmaco di seconda linea (β -2 inalatori a lunga durata d'azione, teofillina o antagonisti dei leucotrieni) piuttosto che aumentare la dose di steroide inalatorio. Fra queste terapie di seconda linea, i β -2 inalatori a lunga durata d'azione rimangono i farmaci di prima scelta.

Evidenze disponibili

Gli antagonisti dei leucotrieni costituiscono farmaci di seconda linea, da aggiungere quindi agli steroidi inalatori e ai β -2 stimolanti, quando tale associazione non sia sufficiente a controllare la sintomatologia o per mantenere il controllo con dosaggio ridotto di steroide inalatorio in pazienti con asma persistente di moderata entità.

Gli steroidi per via inalatoria sono i farmaci di prima linea e di prima scelta nel trattamento dell'asma lieve persistente, ma, quando inefficaci o non tollerati, possono essere sostituiti, come seconda scelta, dagli antagonisti dei leucotrieni. Questi ultimi invece sono sconsigliati nell'asma grave persistente in quanto non efficaci e potenzialmente associati allo sviluppo di complicanze quali la sindrome di Churg-Strauss. L'uso di montelukast e lo sviluppo di disturbi comportamentali dell'umore, pensieri e comportamenti suicidari e suicidi, hanno spinto la Food and Drug Administration ad una revisione dei dati di sicurezza di tale possibile associazione.

Gli antagonisti dei leucotrieni sono consigliati come farmaci di prima scelta nella profilassi dell'asma da sforzo in alternativa ai β -2 stimolanti a breve o lunga durata d'azione o ai cromoni. **bif**

Bibliografia

1. Bjermer L, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003; 327: 891.
2. Edelman JM, et al. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. A randomized, double-blind trial. *Exercise Study Group. Ann Intern Med* 2000; 132: 97-104.
3. Global strategy for asthma management and prevention /NHLBI/WHO workshop report. Global Initiative for Asthma Update 2002 Global Initiative for Asthma, National Heart, Lung and Blood Institute. 2002. Document no. 02-3659. 2002.
4. Gross WL. Churg-Strauss syndrome: update on recent developments. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 11-4.
5. Leff JA, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998; 339: 147-52.
6. Nelson HS, et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1088-95.
7. Price DB, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003; 58: 211-6.
8. Robinson DS, et al. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 2007-11.
9. FDA-January 13, 2009. Follow-up to the March 27 2008 communication about the ongoing safety review of montelukast 10. Jicfs H, et al. Rate of suicide in patients taking montelukast. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 165-6.

NOTA 83**Sostituti lacrimali**

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:

- **trattamento sintomatico dei pazienti affetti da malattia di Sjögren o fenomeno di Sjögren (sindrome secca su base autoimmune), poiché non è disponibile una terapia di tipo causale della malattia**

Background

La terapia della malattia di Sjögren o fenomeno di Sjögren (*sindrome secca* su base autoimmune) è attualmente solo sintomatica ed è diretta alla riduzione delle manifestazioni di insufficienza delle secrezioni esocrine. La correzione della secchezza oculare può essere effettuata con sostanze di natura diversa, per le quali esista una dimostrazione clinica di efficacia. Il carbopol è un polimero

che ha dimostrato una certa efficacia nel trattamento della xerofthalmia di pazienti affetti da malattia di Sjögren. **bif**

Bibliografia

1. Van der Reijden WA, et al. Treatment of xerostomia with polymer-based saliva substitutes in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 57-63.

NOTA 84**Farmaci attivi sui virus erpetici**

- aciclovir
- brivudin
- famciclovir
- valaciclovir

La prescrizione a carico del SSN in soggetti immunocompetenti è limitata alle seguenti condizioni:

- **Virus Herpes simplex**
 - **trattamento delle infezioni genitali acute**
 - aciclovir, famciclovir, valaciclovir
 - **profilassi e trattamento delle recidive a localizzazione genitale**
 - aciclovir, famciclovir, valaciclovir
 - **cheratite erpetica**
 - aciclovir
 - **trattamento della stomatite in età pediatrica**
 - aciclovir
- **Virus varicella-zoster (VZV)**
 - **trattamento della varicella**
 - aciclovir
 - **trattamento delle infezioni cutanee da VZV**
 - aciclovir, famciclovir, valaciclovir, brivudin.

La prescrizione dei farmaci attivi sui virus erpetici è rimborsata dal SSN anche per le altre indicazioni autorizzate nei pazienti immunocompromessi.

Background

La terapia dell'*Herpes simplex* a localizzazione genitale persegue essenzialmente quattro scopi:

- ridurre la durata delle lesioni mucocutanee;
- ridurre il dolore associato alle lesioni;
- prevenire le complicanze (encefalite, radicolite);
- ridurre lo *shedding* virale riducendo così la trasmissione.

Evidenze disponibili**Herpes genitale**

L'aciclovir è il farmaco di riferimento per la terapia dell'*Herpes simplex* a localizzazione genitale, il primo ad essere introdotto negli anni '80, con dimostrata superiorità sul placebo.

Valaciclovir e famciclovir sono farmaci più recenti, per

i quali è dimostrata una efficacia pari all'aciclovir in studi controllati comparativi con l'aciclovir stesso (mentre non esistono trial comparativi tra i due).

Gli schemi raccomandati di terapia sono:

- **prima infezione:**
 - aciclovir 400 mg x 3 / die per 7-10 gg;
 - valaciclovir 500 mg x 2 / die per 7-10 gg;
 - famciclovir 250 mg x 3 / die per 7-10 gg;
- **recidive:**
 - aciclovir 400 mg x 3 / die per 5 gg;
 - valaciclovir 500 mg x 2 / die per 3 gg;
 - famciclovir 250 mg x 2 / die per 5 gg.

In modo analogo, esistono trial che dimostrano l'efficacia di aciclovir *vs* placebo per la profilassi delle recidive dell'Herpes genitale, così come l'equivalenza di valaciclovir e famciclovir con l'aciclovir. Gli scopi della profilassi dell'herpes genitale sono:

- ridurre il numero delle recidive;
- ridurre la severità delle recidive;
- migliorare la salute psico-sociale del soggetto affetto;
- ridurre lo *shedding* virale asintomatico riducendo così la trasmissione (fino all'80% delle nuove infezioni erpetiche sono acquisite da fonte asintomatica).

Gli schemi raccomandati di profilassi sono (in genere per 9 mesi, ripetibile):

- aciclovir 400 mg x 2 / die;
- valaciclovir 500-1000 mg / die;
- famciclovir 250 mg x 2 / die.

Il vantaggio di famciclovir e valaciclovir rispetto ad aciclovir è nella posologia, con un minor numero di assunzioni giornaliere e/o giorni di trattamento.

Varicella

Per quanto concerne la terapia della varicella, l'aciclovir è il farmaco di riferimento, il primo ad essere introdotto negli anni '80. Non vi sono studi clinici controllati di confronto di valaciclovir e famciclovir con aciclovir. Valaciclovir e famciclovir non sono autorizzati per il trattamento della varicella.

Herpes zoster

Per la terapia dell'*herpes zoster*, invece, l'aciclovir non è più generalmente considerato il farmaco di riferimento, sebbene l'efficacia rispetto al placebo rimanga confermata. Valaciclovir risulta infatti più efficace di aciclovir nell'accorciamento della durata del dolore associato alle lesioni cutanee e nella riduzione della neurite post-erpetica.

Famciclovir è equivalente ad aciclovir in termini di risoluzione delle lesioni cutanee e del dolore associato.

Valaciclovir e famciclovir sono stati giudicati equivalenti per quanto riguarda tempo di risoluzione del dolore e nella prevenzione della neuropatia post-erpetica.

Brivudin è un analogo nucleosidico pirimidinico (a differenza di aciclovir che è un analogo nucleosidico purinico) registrato per la sola indicazione dell'infezione da VZV.

Gli studi registrativi di brivudin dimostrano una riduzione statisticamente significativa (da 17 a 13 ore rispetto all'aciclovir) del tempo di eruzione di nuove lesioni vescicolose da VZV. Il tempo di crostizzazione delle lesioni e di scomparsa del dolore associato alla fase acuta sono simili per brivudin e aciclovir. È, inoltre, suggerita la possibile riduzione dell'incidenza (ma non della durata) delle lesioni vescicolose. Uno studio ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa della neurite post-erpetica (PHN) in soggetti trattati con brivudin *vs* aciclovir.

Gli schemi raccomandati di terapia sono:

- aciclovir 800 mg x 5 / die;
- valaciclovir 1000 mg x 3 / die;
- famciclovir 250 - 500 mg x 3 / die;
- brivudin 125 mg x 1 / die.

Gengivostomatite erpetica

La gengivostomatite erpetica è la più comune manifestazione clinica dell'infezione primaria da HSV-1 in età pediatrica. Sebbene si tratti di una malattia autolimitantesi, essa ha un decorso di 10-14 giorni e determina difficoltà all'alimentazione e alla reidratazione che spesso conducono all'ospedalizzazione. In uno studio controllato in bambini di età compresa fra 1 e 6 anni il trattamento con aciclovir ha dimostrato più precoce scomparsa delle lesioni e dei sintomi, riduzione del tempo di *viral shedding*, basso tasso di ricorrenze, assenza di eventi avversi rispetto al placebo. **bif**

Bibliografia

1. Amir J, et al. Treatment of herpes simplex gingivostomatitis with aciclovir in children: a randomised double blind placebo controlled study. *BMJ* 1997; 314: 1800-3.
2. Beutner KR, et al. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1546- 53.
3. Cohen JL, et al. Recent advances in varicella zoster virus infection. *Ann Intern Med* 1999; 130: 922-32.
4. Degreef H. Famciclovir, a new oral anti-herpes drug: results of the first controlled clinical study demonstrating its efficacy and safety in the treatment of uncomplicated herpes zoster in immunocompetent patients. *Int J Antimicrob Agents* 1994; 4: 241-6.

5. Leone PA, et al. Valacyclovir for episodic treatment of genital herpes: a shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. *Clin Infect Dis* 2002; 3: 958-62.
6. Mertz GJ, et al. Oral famciclovir for suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection in women. A multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Arch Intern Med* 1997; 157: 343-9.
7. Tyring SK, et al. Antiviral therapy for herpes zoster: randomised, controlled clinical trial of valacyclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older. *Arch Fam Med* 2000; 9: 863-9.
8. Wald A. New therapies and prevention strategies for genital herpes. *Clin Infect Dis* 1999; 28 (Suppl1): S4-S13.
9. Wassilew SW, et al.; Brivudin Herpes Zoster Study Group. Oral brivudin in comparison with acyclovir for improved therapy of herpes zoster in immunocompetent patients: results of a randomized, double-blind, multicentered study. *Antiviral Res* 2003; 59: 49-56.
10. Wassilew SW, et al.; Brivudin Herpes Zoster Study Group. Oral brivudin in comparison with acyclovir for herpes zoster: a survey study on postherpetic neuralgia. *Antiviral Res* 2003; 59: 57-60.
11. Withley RJ, et al. Acyclovir: a decade later. *N Engl J Med* 1992; 327: 782-9.
12. 2007 National Guideline for the management of genital herpes. Clinical effectiveness group (British association for sexual health and HIV). London, 2007.
13. Centers for Diseases Control and Prevention. STD treatment guidelines, 2006. *MMWR*, August 4, 2006. Volume 55/n. RR11.

NOTA 85

Inibitori dell'acetilcolinesterasi

- donepezil
- galantamina
- rivastigmina

Antagonisti del recettore per il glutammato

- memantina

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA), individuate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata a:

- **pazienti con malattia di Alzheimer**
 - **di grado lieve, con MMSE tra 21 e 26**
 - donepezil, rivastigmina, galantamina
 - **di grado moderato, con MMSE tra 10 e 20**
 - donepezil, rivastigmina, galantamina, memantina

Alle UVA è affidato il compito di effettuare o, eventualmente, confermare una diagnosi precedente e di stabilire il grado di severità in accordo alla scala MMSE.

Il piano terapeutico deve essere formulato sulla base della diagnosi iniziale di probabile demenza di Alzheimer di grado lieve-moderato.

La risposta clinica dovrà essere monitorata ad intervalli regolari dall'inizio della terapia:

- **a 1 mese, per la valutazione degli effetti collaterali e per l'aggiustamento del piano terapeutico**
- **a 3 mesi, per una prima valutazione della risposta e per il monitoraggio della tollerabilità: la rimborsabilità del trattamento oltre i 3 mesi deve basarsi sul non peggioramento dello stato cognitivo del paziente valutato tramite MMSE ed esame clinico**
- **ogni 6 mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità**

Background

La demenza, una delle principali cause di disabilità e di disagio sociale per il mondo occidentale, rappresenta una priorità assistenziale la cui rilevanza, soprattutto in termini di costi sociali, è destinata ad aumentare nei prossimi anni a causa del progressivo invecchiamento della popolazione associato anche all'aumento dell'aspettativa di

vita. Stime di prevalenza indicano che, rispetto al 2001, nei paesi dell'Europa occidentale ci si dovrà aspettare un incremento del 43% del numero di persone affette da demenza entro il 2020, e del 100% entro il 2040. Considerando la malattia di Alzheimer o demenza di Alzheimer (DA), la più frequente tra le cause di demenza (43-64%), il numero stimato di pazienti nella popolazione italiana

ultrasessantacinquenne del 2001 è di 492.000 (range 357.000-627.000), con una prevalenza del 3,5% (IC 95% 2,5-4,5), mentre la sua incidenza è di 23,8 per 1000 anni/persona (IC 95% 17,3-31,7).

Gli inibitori reversibili dell'acetilcolinesterasi (AChE) e la memantina sono gli unici farmaci approvati in Italia per il trattamento della DA. Attualmente, gli inibitori dell'AChE presenti in commercio sono donepezil, rivastigmina e galantamina, con indicazione registrata nella DA di grado lieve-moderato. La memantina è registrata per il trattamento della DA "da moderata a grave". La premessa su cui si è basata l'introduzione in commercio di questi farmaci era la dimostrazione di una loro efficacia nel ritardare il declino cognitivo e funzionale associato alla DA, a fronte di un buon profilo di tollerabilità. Tali premesse sembrano però non essere confermate dai risultati di recenti revisioni sistematiche e di uno studio controllato di ampie dimensioni. Da questi studi risultano di dubbia rilevanza clinica i benefici statisticamente significativi emersi utilizzando sia strumenti di valutazione globale sia scale cognitive.

Evidenze disponibili

Donepezil, rivastigmina e galantamina sono stati confrontati con il placebo in numerosi studi randomizzati controllati (RCT), inclusi in varie revisioni sistematiche. Non vi sono RCT che confrontino le diverse molecole di inibitori dell'AChE tra loro.

Recenti revisioni sistematiche hanno sintetizzato i risultati degli RCT che hanno confrontato donepezil e placebo. Rispetto al placebo il donepezil somministrato al dosaggio di 5 o 10 mg/die per periodi che vanno da 3 a 12 mesi produce un miglioramento cognitivo statisticamente significativo. Utilizzando il Mini Mental State Examination (MMSE, punteggio massimo 30 punti) la differenza osservata è di 1,8 punti a favore del donepezil, mentre utilizzando la sezione cognitiva della scala a 70 punti Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS-Cog) si osserva un miglioramento di 2,0 e 3,1 punti (rispettivamente con 5 e 10 mg/die per 24 settimane). Il quadro clinico globale valutato mediante la scala a 7 punti Clinician's Interview Based Impression of Change (CIBIC plus) migliora di circa 0,5 punti. Gli effetti avversi più frequenti associati all'uso del donepezil sono di tipo colinergico: diarrea e nausea. L'interruzione della terapia a causa di effetti avversi è significativamente maggiore tra i trattati con donepezil rispetto a quelli con placebo, mentre la frequenza di eventi avversi gravi non differisce significativamente.

Lo studio AD 2000, finanziato dal servizio sanitario britannico, merita una considerazione particolare in quanto ha il follow-up più lungo mai realizzato su pazienti affetti da AD in trattamento con inibitori dell'AChE (3

anni), ed è uno dei pochi RCT pubblicati ad avere considerato come outcome primario il rischio di istituzionalizzazione. Dei 565 pazienti affetti da AD di grado lieve-moderato, 282 sono stati assegnati a trattamento con donepezil e 283 a placebo; 292 pazienti sono stati seguiti per 60 settimane e 111 fino a 114 settimane. I risultati mostrano che il rischio di istituzionalizzazione dei pazienti sottoposti a trattamento con donepezil non differisce significativamente da quello dei pazienti del gruppo placebo (rischio relativo 0,97; IC 95% 0,72-1,30 $p = 0,80$). Anche combinando il rischio di istituzionalizzazione e di progressione della disabilità non sono state osservate differenze significative tra donepezil e placebo (rischio relativo 0,96; IC 95% 0,74-1,24 $p = 0,70$). Anche per gli altri outcome considerati dallo studio (sintomi comportamentali, psicopatologia dei caregiver, costi assistenziali, tempo non retribuito impiegato dai caregiver per l'assistenza al malato, eventi avversi o decessi, dosi diverse di donepezil) non sono state osservate differenze statisticamente significative rispetto al placebo. I pazienti in trattamento con donepezil hanno mostrato nelle prime 12 settimane un miglioramento medio di 0,9 punti del MMSE e di 1 punto della scala funzionale Bristol Activities of Daily Living (BADLS). Successivamente, entrambi i gruppi (donepezil e placebo) hanno mostrato un ritmo analogo di peggioramento nel tempo. Durante lo studio, 167 pazienti hanno sospeso in cieco il trattamento con donepezil senza mostrare particolari problemi dopo l'interruzione. Gli autori dello studio hanno inoltre effettuato una valutazione economica mostrando che, nell'ambito del servizio sanitario britannico, la terapia con donepezil non produce sostanziali riduzioni dei costi assistenziali per i pazienti con DA. In sostanza lo studio ha confermato i risultati dei precedenti RCT sugli inibitori dell'AChE, dimostrando che l'uso di donepezil produce un miglioramento dei punteggi nelle scale cognitive e funzionali, ma ha messo in dubbio la rilevanza clinica di questi outcome e la costo-efficacia del farmaco. Una revisione sistematica Cochrane aggiornata al 2003 ha analizzato i risultati di 8 RCT (pubblicati e non) sulla rivastigmina. Rispetto al placebo, il farmaco somministrato a dosi di 6-12 mg/die produce, al termine di un follow-up di 26 settimane, un miglioramento cognitivo quantificabile in 2,1 punti alla ADAS-Cog e un miglioramento funzionale pari a 2,2 punti della Progressive Disability Scale (PDS) nell'attività della vita quotidiana. Nausea (ARI = 17%) e vomito (ARI = 14%) sono gli effetti avversi più comunemente associati alla terapia e causano il 9% in più di sospensioni del trattamento rispetto al placebo.

Per quanto riguarda la galantamina, una revisione sistematica che ha incluso 8 trial, di cui 6 pubblicati, mostra un miglioramento cognitivo (testato mediante la scala

ADAS-Cog) e globale (scale CIBIC plus o CGIC) rispetto al placebo a dosi comprese tra 16 e 36 mg/die in soggetti con DA di grado lieve-moderato. L'effetto sulla sfera cognitiva sembra aumentare con la durata del trattamento, che tuttavia negli studi considerati non supera i 6 mesi. Fino al 20% dei pazienti trattati con galantamina presenta effetti avversi di tipo colinergico, che causano più frequentemente del placebo sospensioni della terapia (ARI = 14%).

Due metanalisi, pubblicate nel 2004 e nel 2005, hanno analizzato in maniera cumulativa i risultati di RCT di confronto tra i vari inibitori dell'AChE ed il placebo. Sostanzialmente, le conclusioni dei due lavori sono simili: nei pazienti con DA il trattamento con inibitori dell'AChE produce benefici statisticamente significativi sia utilizzando strumenti di valutazione globale (scala CIBIC plus o la scala GCI), sia quando si utilizzano scale cognitive (ad es. la ADAS-Cog). L'effetto terapeutico sul quadro clinico globale degli inibitori dell'AChE rispetto al placebo è del 9% (IC 95% 6-12), corrispondente a un *number needed to treat* (NNT) di 12 (IC 95% 9-16). Ciò significa che per ottenere un miglioramento clinico globale di qualsiasi entità in un nuovo paziente è necessario trattare 12 pazienti. L'analisi dei dati di sicurezza, cioè il calcolo del *number needed to harm* (NNH), porta a stime analoghe: ogni 12 pazienti trattati con inibitori dell'AChE (IC 95% 10-18) si avrà un nuovo paziente con effetti avversi. Per quanto concerne la sicurezza di questi farmaci considerati globalmente, la proporzione dei pazienti trattati che interrompe la terapia è maggiore che nel gruppo placebo (ARI = 8%), particolarmente a causa di effetti avversi (ARI = 7%). L'apparente "pareggio" tra benefici e rischi, in termini di NNT e NNH, va interpretato considerando l'importanza di un potenziale guadagno in termini di deterioramento clinico in un paziente affetto da DA a fronte della comparsa di effetti avversi che, pur potendo portare in molti casi a una sospensione del trattamento, sono reversibili e non gravi. L'entità del miglioramento clinico globale è tuttavia modesta, e la sua ricaduta su esiti assistenziali rilevanti, quali il carico assistenziale per i caregiver o un ritardo nella istituzionalizzazione del paziente, resta ancora da chiarire.

Gli studi principali che dimostrano l'efficacia della memantina in soggetti con DA di entità moderata sono recenti (Peskind et al., 2006; Backchine, 2007; Porsteinsson et al., 2008). In questi studi, le scale di valutazione coprono sia il dominio cognitivo che quello funzionale. Lo studio di Peskind et al. (2006) ha mostrato un vantaggio della memantina sul placebo sia per le scale cognitive che per quella funzionale. Analogamente, le indagini di Backchine (2007) hanno evidenziato una risposta significativa in ambito cognitivo e funzionale, mentre la valutazione di

Posteinsson et al. (2008) ha offerto un vantaggio del farmaco che però non è risultato significativo. In tutte e tre le indagini condotte la sicurezza della memantina è apparsa soddisfacente.

Implicazioni cliniche dei recenti risultati

Tra i pazienti affetti da DA la percentuale attesa di rispondere alla terapia con inibitori dell'AChE o con memantina, intesi come individui che mostrano un qualsiasi miglioramento accertabile mediante una scala clinica globale, è circa del 10%.

Si ricorda, a tal proposito, che la malattia di Alzheimer può essere suddivisa nei seguenti stadi di gravità: lieve (MMSE 21-26), moderato (MMSE 10-20), moderatamente grave (MMSE 10-14) e grave (MMSE <10). La Nota 85 autorizza la prescrizione degli inibitori dell'AChE (donepezil, rivastigmina e galantamina) per la DA lieve e moderata, e della memantina per la DA solo di grado moderato. Poiché non vi è modo di individuare in anticipo i pazienti che risponderanno alla terapia, una possibile strategia prescrittiva – adottata dall'Agenzia Italiana del Farmaco e da altre istituzioni estere, come il britannico National Institute for Clinical Excellence (NICE) – consiste nel decidere la prosecuzione del trattamento sulla base della risposta clinica a 3 mesi: solo i pazienti che dopo 3 mesi di trattamento non peggiorano o mostrano un miglioramento del punteggio MMSE rispetto alla baseline saranno candidabili a continuare la terapia con inibitori dell'AChE.

Pur senza togliere importanza alla scelta di strumenti idonei a monitorare lo stato cognitivo e funzionale, l'aspetto sostanziale da considerare quando si interpretano i risultati degli studi sugli inibitori dell'AChE e sulla memantina nella DA riguarda la rilevanza clinica delle differenze osservate. Tutti gli RCT pubblicati, eccetto pochi tra cui lo studio AD 2000, hanno considerato come outcome primario una variazione del punteggio di scale cliniche che consentono quantificazioni formali di deterioramento cognitivo, globale o funzionale. Questa scelta nasce dal fatto che, per ottenere l'approvazione di un farmaco come agente antidemenza, la Food and Drug Administration americana richiede la dimostrazione di una differenza significativa rispetto al placebo, utilizzando una delle suddette scale. Come già accennato in precedenza, non è tuttavia chiaro se ai miglioramenti rilevati mediante questi outcome surrogati corrisponda un beneficio anche su misure di esito più rilevanti per i pazienti con DA.

La valutazione critica delle prove di efficacia che hanno promosso gli inibitori dell'AChE e la memantina all'attuale ruolo nella terapia della DA insieme con le più recenti revisioni sistematiche e studi clinici portano a dover tenere conto che:

- rispetto al placebo, nei pazienti affetti da DA, la tera-

pia disponibile produce benefici cognitivi e funzionali di modesta entità;

- questi benefici non hanno ricadute su esiti clinicamente e socialmente più rilevanti, come il rischio di istituzionalizzazione, la progressione della disabilità e il carico assistenziale per i caregiver;
- la percezione di efficacia che ha portato alla registrazione e alla rimborsabilità di queste molecole è nata dalle conclusioni positive di singoli RCT i cui risultati potrebbero essere stati distorti a favore degli inibitori dell'AChE in conseguenza di discutibili scelte metodologiche riguardanti il disegno dello studio e l'analisi dei dati.

Particolari avvertenze

La risposta clinica dovrà essere monitorata ad intervalli regolari:

- a 1 mese, per la valutazione degli effetti collaterali e per l'aggiustamento del piano terapeutico;
- a 3 mesi, per una prima valutazione della risposta e per il monitoraggio della tollerabilità; la decisione sulla eventuale prosecuzione del trattamento oltre i tre mesi dovrà essere basata sul non peggioramento dello stato cognitivo del paziente valutato mediante MMSE e l'esame clinico; l'andamento clinico nei primi mesi di terapia è fortemente indicativo dell'andamento a più lungo termine;
- ripetuta ogni 6 mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità.

In aggiunta a ciò è opportuno ricordare che il trattamento deve essere interrotto nel caso di scarsa tollerabilità o scarsa compliance e in tutti i casi in cui, secondo il giudizio dell'unità valutativa, il beneficio clinico sia insufficiente per giustificare una continuazione della terapia. Il trattamento deve essere, comunque, interrotto quando il

punteggio MMSE abbia raggiunto un valore uguale o inferiore a 10.

Le Unità di Valutazione Alzheimer dovranno garantire:

- la capacità di valutare il paziente con disturbi cognitivo-comportamentali seguendo un percorso diagnostico strutturato;
- la capacità di mantenere un contatto ed una interazione costante con il Medico di Medicina Generale in modo da assicurare la continuità dell'assistenza sanitaria al paziente.

Per la diagnosi di probabile DA si suggeriscono i seguenti criteri NINCDS-ADRDA.

- Criteri che devono essere presenti contemporaneamente:
 - demenza stabilita dall'esame clinico e documentata da test oggettivi (ad es. MMSE) e confermata dalla somministrazione di test neuropsicologici;
 - deficit in due o più funzioni cognitive;
 - progressivo deterioramento della memoria e di almeno un'altra funzione cognitiva;
 - nessun disturbo della coscienza;
 - comparsa tra i 40 e i 90 anni;
 - assenza di altre patologie del sistema nervoso centrale o malattie sistemiche che possano causare demenza.
- Criteri a supporto della diagnosi:
 - progressivo deterioramento di specifiche funzioni cognitive quali linguaggio (afasia), capacità motoria (aprassia) e percezione (agnosia);
 - riduzione dell'indipendenza nello svolgimento delle attività quotidiane;
 - storia familiare di disturbi simili;
 - eventuale quadro di neuroimaging (ad es. atrofia cerebrale). **bif**

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Alzheimer e inibitori delle colinesterasi: c'è qualcosa di nuovo? Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2006; 13: 19-25.
2. Birks JS, et al. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev 2003.
3. Courtney C, et al.; AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. Lancet 2004; 363: 2105-15.
4. Drugs for Alzheimer's disease. Therapeutic Letter 2005; www.ti.ubc.ca/PDF/56.pdf (accesso verificato il 22/11/2006).
5. Ferri CP, et al. Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet 2006; 366: 2112-7.
6. Holmes C, et al. AD2000: design and conclusions. Lancet 2004; 364: 1213.
7. Kaduszkiewicz H, et al. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. BMJ 2005; 331: 321-7.
8. Lanctot KL, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. CMAJ 2003; 169: 557-64.
9. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of donepezil, rivastigmine and galantamine for the treatment of Alzheimer's disease. Technology Appraisal n. 19. www.nice.org.uk/pdf/ALZHEIMER_full_guidance.pdf
10. Sano M, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. N Engl J Med 1997; 336: 1216-22.

11. Whitehead A, et al. Donepezil for the symptomatic treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 624-33.
12. Peskind, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer's disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 704-15.
13. Backchine S, et al. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J Alzheimers Dis* 2007; 11: 471-9.
14. Porsteinsson, et al. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5: 83-9.

NOTA 87

Antispastici urinari

- ossibutinina

La prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente condizione:

- **pazienti affetti da incontinenza urinaria, nei casi in cui il disturbo minzionale sia correlato a patologie del sistema nervoso centrale (ad es. ictus, morbo di Parkinson, traumi, tumori, spina bifida, sclerosi multipla)**

Background

In condizioni normali, la minzione ha inizio per contrazione del muscolo detrusore della vescica, mediata dall'innervazione colinergica, cui segue un rilasciamento dello sfintere urinario. In caso di instabilità del detrusore, contrazioni involontarie della vescica causano pollachiuria, bisogno impellente di urinare e incontinenza.

L'ossibutinina è un farmaco anticolinergico utilizzato nel trattamento della vescica iperattiva. L'ossibutinina determina un rilasciamento della muscolatura liscia vescicale, sia per la sua attività antimuscarinica sia per un effetto diretto sulla muscolatura liscia.

Evidenze disponibili

Molti studi clinici hanno dimostrato la reale efficacia dell'ossibutinina nel controllo della iperattività detrusoriale, inclusa l'iperreflessia. Il farmaco, riducendo efficacemente la frequenza della minzione, diminuisce il numero degli episodi di incontinenza e incrementa la

capacità della vescica. Thuroff et al. hanno raccolto 15 studi clinici controllati e randomizzati su un totale di 476 pazienti trattati con ossibutinina. La riduzione media dell'incontinenza urinaria osservata in tali soggetti è stata circa il 52% e la riduzione media relativa alla frequenza della minzione nelle 24 ore è stata circa il 33%. In tale studio la compliance dei pazienti è stata del 97% e la comparsa di effetti collaterali (prevalentemente secchezza delle fauci) è stata osservata solo dell'8%. L'efficacia dell'ossibutinina è stata dimostrata anche per somministrazione intravesicale. **bif**

Bibliografia

1. Amarenco G, et al. Qualité de vie des femmes souffrant d'impériosité mictionnelle avec ou sans fuites: étude prospective après traitement par oxybutinine (1701 cas). *Presse Medicale* 1998; 27: 5.
2. Palmer LS, et al. Complications of intravesical oxybutynin chloride therapy in the pediatric myelomeningocele population. *J Urol* 1997; 157: 638.
3. Thuroff JW, et al. Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. *World J Urol* 1998; 16 (Suppl 1): S48.

NOTA 88**Cortisonici
per uso topico**

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi di specialisti, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:

- **pazienti affetti da patologie cutanee gravi e croniche (ad es. psoriasi, dermatite atopica)**

Background

Alcune malattie infiammatorie croniche che colpiscono primariamente la cute, soprattutto quando le lesioni abbiano estensione limitata, possono essere efficacemente controllate, attraverso il ricorso a steroidi per applicazione topica. L'applicazione topica del farmaco offre il vantaggio di limitare, in buona parte, gli effetti al sito di applicazione. Le condizioni cliniche che possono trarre beneficio da un trattamento con steroidi topici comprendono: gli eczemi da contatto, la dermatite atopica, la psoriasi (per lesioni di estensione limitata, in genere inferiore al 10% della superficie corporea), il pemfigoide bolloso, il *lichen planus*, il lupus eritematoso discoide cronico e in misura più limitata la vitiligine. In base alla loro potenza, valutata in genere attraverso test di vasocostrizione, gli steroidi topici possono essere classificati come deboli o di classe I (ad es. idrocortisone, prednisone, clobetasone butirrato), moderatamente potenti o di classe II (ad es. triamcinolone acetone, betametasona benzoato e valerato), potenti o di classe III (ad es. diflucortolone valerato, betametasona dipropionato, fluocinamide) e molto potenti o di classe IV (ad es. clobetasolo propionato). Un differente modo di classificare gli steroidi topici prevede classi da 1 a 7 ove la classe 1 comprende steroidi molto potenti e la classe 7 steroidi deboli. L'efficacia degli steroidi topici si può potenziare aumentandone l'assorbimento attraverso medicazioni occlusive. Fondamentale è poi considerare la diversa capacità di assorbimento delle varie zone corporee: se si assume pari a 1 l'assorbimento sull'avambraccio, sullo scroto questo è 40 volte maggiore, 6 volte maggiore sulla fronte e 4 volte maggiore nella regione delle ascelle.

Evidenze disponibili

Gli steroidi per uso topico sono efficaci nel controllo dei sintomi associati alla dermatite allergica da contatto. Bisogna, tuttavia, notare come gli steroidi topici possano essere, a loro volta, responsabili di sensibilizzazione da contatto. Sebbene largamente impiegati, gli steroidi topici non sembrano efficaci nel trattamento della dermatite irritativa da contatto. Nella dermatite cronica delle mani, condizione in genere multifattoriale, gli steroidi topici hanno documentata efficacia ma non vi sono prove che in-

dichino i vantaggi di brevi cicli con steroidi potenti rispetto ad applicazione prolungata di steroidi di bassa potenza. In uno studio randomizzato un trattamento intermittente (3 applicazioni settimanali) con uno steroide potente come il mometasone, dopo soppressione dei sintomi con trattamento continuativo per 9 settimane, offriva un controllo dei sintomi a 36 settimane nell'83% dei pazienti rispetto al 26% dei pazienti non trattati. Una revisione sistematica conferma l'efficacia degli steroidi topici nel controllo dei sintomi della dermatite atopica. Gli oltre 40 studi analizzati avevano durata molto limitata (1-6 settimane) e valutavano differenti molecole con grande variabilità nella stima degli effetti (13-90% di risposta). Un solo studio controllato e randomizzato considera l'effetto degli steroidi topici nel prevenire le recidive della dermatite atopica una volta ottenuta la remissione clinica. Lo studio mostra come l'applicazione di fluticasone propionato per due giorni consecutivi della settimana per 16 settimane dopo un trattamento continuativo per 4 settimane, permetta un miglior controllo dei sintomi rispetto al placebo.

Come indicato da una revisione sistematica, solo dati a breve termine (periodi di trattamento non superiori in genere alle 6-8 settimane) sono disponibili circa gli effetti degli steroidi topici di media e alta potenza nella psoriasi. Le medicazioni occlusive accrescono l'attività clinica in questa condizione.

Uno studio controllato e randomizzato indica come il clobetasolo propionato topico sia più efficace degli steroidi sistemici nel controllo del pemfigoide bolloso con lesioni estese e si associ a minore mortalità ed eventi avversi.

Come indicato da una metanalisi, la fotoprotezione e l'impiego di steroidi topici risultano misure efficaci nel ridurre l'entità delle manifestazioni cliniche del lupus eritematoso discoide cronico.

Gli steroidi topici sono frequentemente impiegati nel controllo dei sintomi del *lichen planus* sia cutaneo sia mucoso. Le prove disponibili, raccolte in due revisioni sistematiche, sono tuttavia limitate per quanto riguarda le localizzazioni cutanee, mentre sono più convincenti per quanto riguarda gli effetti sulle lesioni mucose.

Una revisione sistematica indica come gli steroidi to-

pici potenti per periodi prolungati (4-6 mesi) possano indurre un variabile grado di ripigmentazione nella vitiligine di recente insorgenza e di estensione limitata. Tali trattamenti protratti si associano a frequenti effetti avversi locali. Per ridurre gli effetti avversi sono state proposte modalità di trattamento che prevedono una settimana di sospensione ogni tre settimane di trattamento.

Particolari avvertenze

Gli steroidi potenti non dovrebbero essere applicati in

zone cutanee ad elevato assorbimento (ad es. aree di piega e scroto). Tali steroidi potenti non sono inoltre consigliabili in età infantile.

Gli steroidi non vanno applicati su cute ove siano in atto processi infettivi né su lesioni ulcerative.

Per applicazioni protratte si possono osservare effetti collaterali locali come teleangectasie, porpora, ipertricosi, atrofia, strie distense. Per applicazioni protratte su aree estese e in zone ad elevato assorbimento si possono osservare gli effetti avversi sistemici degli steroidi. **bif**

Bibliografia

1. Chan ES, et al. Interventions for treating oral lichen planus. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): D001199.
2. Cribier B, et al. Treatment of lichen planus. An evidence based medicine analysis of efficacy. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1521-30.
3. Hoare C, et al. Systematic review of treatments of atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000; 4: 1-191.
4. Jessop S, et al. Drugs for discoid lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD002954.
5. Joly P, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002; 346: 321-7.
6. Levin C, et al. Efficacy of corticosteroids in acute experimental irritant contact dermatitis? *Skin Res Technol* 2001; 7: 214-8.
7. Mason J, et al. Topical preparations for the treatment of psoriasis. A systematic review. *Br J Dermatol* 2002; 146: 351-64.
8. Mimesh S, et al. Allergic contact dermatitis from corticosteroids: reproducibility of patch testing and correlation with intradermal testing. *Dermatitis* 2006; 17: 137-4.
9. Njoo MD, et al. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1532-40.
10. Van Coevorden AM, et al. Overview of studies of treatments for hand eczema-the EDEN hand eczema survey. *Br J Dermatol* 2004; 151: 446-51.
11. Van der Meer JB, et al. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. *Br J Dermatol* 1999; 140: 1114-21.
12. Veien NK, et al. Long term intermittent treatment of chronic hand dermatitis with mometasone furoate. *Br J Dermatol* 1999; 140: 882-6.
13. Anonimo. Topical steroids for atopic dermatitis in primary care. *Drug Ther Bull* 2003; 41: 5-8;
14. Anonimo. Farmaci per le malattie allergiche. *Treatment Guidelines. The Medical Letter* 2004; 2: 15-20.
15. Anonimo. Drugs for allergic disorders. *Treatment Guidelines. The Medical Letter* 2007; 5: 71-80.

NOTA 89**Antistaminici**

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:

- **pazienti affetti da patologie su base allergica di grado medio e grave (rinocongiuntivite allergica stagionale, orticaria persistente non vasculitica) per trattamenti prolungati (superiori ai 60 giorni)**

Background

Le malattie allergiche costituiscono un serio problema sanitario sia per il costante e continuo incremento epidemiologico in Italia (i dati ISTAT si attestano attualmente sul 20% dell'intera popolazione), sia per i risvolti farmaco-economici: i costi per il trattamento e le assenze lavorative e scolastiche. Le forme perenni alterano significativamente la qualità di vita, addirittura tanto quanto l'asma lieve o moderata.

La rinite e la rinocongiuntivite allergica rappresentano il più importante fattore di rischio per lo sviluppo di asma bronchiale e spesso le due patologie sono associate. Un non adeguato trattamento delle vie aeree superiori comporta un insuccesso terapeutico nel paziente asmatico. Per questi motivi la rinite allergica deve essere considerata una patologia importante sia per le sue caratteristiche di cronicità, sia per il fatto di essere un fattore aggravante l'asma. A tale proposito deve essere sottolineato lo stretto legame esistente tra la rinite allergica e la patologia asmatica: questo nesso è talmente cruciale che l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stilato un documento che valuta appunto l'impatto della rinite allergica sull'asma (ARIA Document, "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma"). Da tale documento emerge il concetto che la rinite allergica è caratterizzata da un processo infiammatorio strettamente dipendente dall'esposizione all'allergene causale, anche in assenza di sintomi. Si evince inoltre che un trattamento ottimale della rinite allergica può prevenire l'insorgenza di asma o migliorare l'asma coesistente. Il documento ARIA ha anche rivisitato la classificazione e i protocolli terapeutici della rinite allergica. La nuova classificazione è basata sulla durata dei sintomi e prevede due forme: intermittente e persistente. La seconda è caratterizzata dalla presenza di sintomi rinitici per più di quattro giorni alla settimana e per più di quattro settimane consecutive. A seconda dell'impatto sulle attività del soggetto, del senso di fastidio e delle ripercussioni sul sonno, la rinocongiuntivite allergica è ri-

classificata in base all'intensità dei sintomi. Il trattamento pertanto deve essere differenziato a seconda della forma e della gravità. Tale trattamento deve essere indirizzato verso obiettivi prioritari: l'antagonismo degli effetti indotti dai mediatori sugli organi bersaglio e la riduzione dell'accumulo delle cellule infiammatorie attivate. In questa ottica, l'istamina costituisce il più importante mediatore patogenetico.

Evidenze disponibili

Gli antistaminici sono farmaci che esplicano il loro ruolo con differenti meccanismi tra i quali il principale è il blocco del recettore H1 per l'istamina. I farmaci di seconda generazione possiedono proprietà farmacologiche aggiunte che differiscono tra le diverse molecole. Gli antistaminici sono in grado di bloccare il rilascio di mediatori da basofili e mastociti. Possono avere anche un effetto antinfiammatorio.

Gli antistaminici di seconda generazione si sono dimostrati più efficaci e accompagnati da minori effetti collaterali di sedazione rispetto a quelli di prima generazione, nonché da migliore compliance (monosomministrazione).

Nell'orticaria acuta e cronica sono efficaci sintomatici. Sono in grado di ridurre il numero, la dimensione e la durata delle lesioni cutanee negli episodi di orticaria.

Nell'orticaria cronica si ottengono risultati migliori nella somministrazione continua rispetto a quella intermittente al bisogno. Nei casi di orticaria vasculitica la risposta agli antistaminici non è ottimale. Nella dermatite atopica gli antistaminici non hanno effetto sul decorso della malattia.

Particolari avvertenze

Le attuali evidenze non supportano l'uso di antistaminici nella terapia dell'asma (Gina 2001). Gli antistaminici non sono indicati nel raffreddore comune né in monoterapia né associati a decongestionanti. **bif**

Bibliografia

1. Abdelaziz M, et al. Effect of fexofenadine on eosinophil induced changes in epithelial permeability and cytokine release from nasal epithelial cells of patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 410-20.
2. Berger WE. Overview of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 7-12.
3. Black AK, et al. Antihistamines in urticaria and angioedema. *Clin Allergy Immunol* 2002; 17: 249-86.
4. Bousquet J, et al. Antiallergic activities of antihistamines. In: Church M, Rihoux J, eds. *Therapeutic index of antihistamines*, Lewiston NY: Hogrefe et Huber; 1992; 57-95.
5. Bousquet J, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 147-334.
6. Bousquet J, et al. Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2003; 58: 192-7.
7. Bousquet J, et al. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003; 58: 691-706.
8. Braunstahl GJ, et al. Nasal involvement in allergic asthma. *Allergy* 2003; 58: 1235-43.
9. Breneman DL. Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 1075-9.
10. Campbell A, et al. Overview of allergic mechanisms. Ebastine has more than an antihistamine effect. *Drugs* 1996; 1: 15-9.
11. Campbell AM, et al. Modulation of eicosanoid and histamine release from human dispersed lung cells by terfenadine. *Allergy* 1993; 48: 125-9.
12. Ciprandi G, et al. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in asymptomatic rhinitic patients with allergy due to mites. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 971-9.
13. Ciprandi G, et al. Effects of H1 antihistamines on adhesion molecules: a possible rationale for long-term treatment. *Clin Exp Allergy* 1999; 3: 49-53.
14. Crampette L, et al. Inhibition of mediator and cytokine release from dispersed nasal polyp cells by terfenadine. *Allergy* 1996; 51: 346-9.
15. De Sutter AIM, Lemiengre M, Campbell H. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 3.
16. Dykewicz MS. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: s520-9
17. Faraj BA, et al. Effect of astemizole on antigen-mediated histamine release from the blood of patients with allergic rhinitis. *Allergy* 1992; 47: 630-4.
18. Finn AF, et al. A double-blind placebo controlled trial of fexofenadine HCL in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1071-8.
19. Foreman J, et al. The antiallergic activity of H histamine receptor antagonists in relation to their action on cell calcium. In: Church M, Rihoux J, ed. *Therapeutic index of antihistamines*, Lewiston NY: Hogrefe et Huber, 1992; 32-46.
20. Genovese A, et al. Loratadine and desethoxycarbonyl-loratadine inhibit the immunological release of mediators from human Fc epsilon RI+cells. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 559-67.
21. Global Strategy for Asthma Management and Prevention – updated April, 2002. NIH Publication No.02 – 3659, 2002.
22. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995; 332: 1767-72.
23. Hannuksela M, et al. Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults. *Ann Allergy* 1993; 70: 127-33.
24. Howarth PH. ABC of allergies: pathogenic mechanisms: a rational basis for treatment. *BMJ* 1998; 316: 758-61.
25. Klein PA, et al. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1522-5.
26. Leurs R, et al. H1 antihistamines: inverse agonisms, antiinflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 489-98.
27. Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S1.
28. Nasch DB, et al. Optimising quality of care and cost effectiveness in treating allergic rhinitis in a managed case setting. *Am J Manag Care* 2000; 6: 3-15.
29. Paolieri F, et al. Terfenadine and fexofenadine reduce in vitro ICAM-1 expression on human continuous cell lines. *Ann Allergy asthma Immunol* 1998; 81: 601-7.
30. Raptopoulou-Gigi M, et al. The effect of loratadine on activated cells of the nasal mucosa in patients with allergic rhinitis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1993; 3: 192-7.
31. Ricca V, et al. Minimal persistent inflammation is present also in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 54-7.
32. Simon FE, et al. Skin concentrations of antiH1 receptor antagonists. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 526-30.
33. Simon FE, et al. Clinical pharmacology of new histamine H1 receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 329-52.
34. Simon FE, et al. The pharmacology and use of H1-receptor antagonist drugs. *N Engl J Med* 1994; 330: 1633-70.
35. Simons FE, et al. Clinical pharmacology of H1-antihistamines. *Clin Allergy Immunol* 2002; 17: 141-78.
36. Simons FE. H1-antihistamines: more relevant than ever in the treatment of allergic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: S42-52.
37. Slater JW, et al. Second-generation antihistamines: a comparative review. *Drugs* 1999; 57: 31-47.
38. Temple DM, et al. Loratadine, an antihistamine, blocks antigen-and ionophore-induced leukotriene release from human lung in vitro. *Prostaglandins* 1988; 35: 549-54.
39. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1171-83.
40. Triggiani M, et al. Histamine induced exocytosis and IL6 production from human lung macrophages through interaction with H1 receptors. *J Immunol* 2001; 166: 4083-91.
41. Verlato G, et al. Is the prevalence of adult asthma and allergic rhinitis still increasing? Results of an Italian study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1232-8.

NOTA 90• **metilnaltrexone**

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:

- **costipazione indotta da oppiacei in soggetti con malattia in stato terminale che rispondano contemporaneamente alle seguenti caratteristiche:**
 - **terapia continuativa con oppiacei della durata di almeno 2 settimane**
 - **resistenza al trattamento con lassativi ad azione osmotica per più di 3 giorni**

Background

L'uso degli oppiacei nel trattamento del dolore moderato-severo è limitato dall'insorgenza di costipazione, effetto secondario sfavorevole del trattamento con questa classe di farmaci. La costipazione riduce notevolmente la qualità della vita di questi pazienti a causa del frequente ricorso a lassativi per via rettale e/o manovre di svuotamento manuale.

Diversi lassativi (osmotici, lubrificanti, da contatto e procinetici) sono stati utilizzati nel trattamento della costipazione da oppiacei, ma i loro effetti non sono specifici e molti pazienti non rispondono a tali terapie.

Il metilnaltrexone, amina quaternaria e antagonista dei recettori μ per gli oppioidi, ha una ristretta capacità di attraversare la barriera emato-encefalica limitando i propri effetti alla periferia. La co-somministrazione del farmaco con gli oppiacei ne ridurrebbe l'effetto costipante, senza interferire con la loro azione a livello del sistema nervoso centrale.

Evidenze disponibili

L'efficacia e la sicurezza del farmaco nel trattamento della costipazione indotta da oppiacei in pazienti che ricevono cure palliative sono state dimostrate in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati. Gli studi sono stati condotti per un periodo di quattro mesi su un totale di 287 pazienti (età media di 68 anni; 51% donne), con malattia in fase terminale ed un'aspettativa di vita limitata. Per la maggior parte di questi pazienti, la diagnosi primaria era malattia cancerosa.

Prima del trattamento con metilnaltrexone, i pazienti avevano ricevuto oppiacei per almeno 2 settimane ed un regime stabile di lassativi per almeno 3 giorni prima dell'ingresso nello studio. L'eleggibilità è stata valutata sulla

base di una costipazione definita sia come un numero di evacuazioni inferiore a tre nella settimana precedente all'inizio del trattamento con metilnaltrexone, sia come un'evacuazione clinicamente irrilevante (come determinato dall'investigatore) nelle 48 ore precedenti al trattamento. In entrambi gli studi nessuna prova ha suggerito effetti differenti in funzione dell'età o del sesso sulla sicurezza o l'efficacia del farmaco. In questi studi, non è stata riscontrata alcuna significativa relazione tra la dose di oppiacei alla valutazione basale e la risposta clinica in pazienti trattati con metilnaltrexone. Inoltre, la dose di oppiacei media giornaliera non variava significativamente da quella al basale sia nei pazienti trattati con metilnaltrexone sia nei pazienti trattati con placebo. Non ci sono state modifiche clinicamente rilevanti dei punteggi del dolore rispetto a quelli rilevati al basale nei pazienti trattati con metilnaltrexone o con placebo.

Gli studi hanno dimostrato che il metilnaltrexone per via sottocutanea induce rapidamente defecazione in pazienti con patologie in stadio avanzato e costipazione indotta da oppiacei: l'effetto insorge entro 30 minuti nella metà dei pazienti ed entro un'ora nella maggior parte di questi.

Il trattamento è riservato a pazienti con aspettativa di vita non superiore a 6 mesi.

Il farmaco non deve essere usato in pazienti di età inferiore ai 18 anni poiché non c'è esperienza sul suo uso in tali pazienti (vedi scheda tecnica). **bif**

Bibliografia

1. Thomas J, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008; 358: 2332-43.
2. Slatkin N, et al. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncology* 2009; 7: 39-46.

Bibliografia

1. Yusuf S, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 16; 345: 494-502.
2. Mehta SR, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
3. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation* 2008; 117: 261-95. Erratum in *Circulation* 2008; 117.
4. Chen ZM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-21.
5. Sabatine MS, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-89.
6. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
7. Ringleb, et al. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke* 2004; 35: 528-32.

Prescrizione farmaco

eritropoietina alfa eritropoietina beta darbepoetina alfa eritropoietina zeta

metossipolietilenglicole-eritropoietina beta

Dose/die Durata prevista del trattamento

Indicare se: Prima prescrizione

prosecuzione della cura (motivo

Data / /

Timbro e firma del clinico prescrittore

Bibliografia

1. Furuland H, et al. A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 353-61.
2. Vanrenterghem Y, et al. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 2167-75.
3. Bohlius J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 708-14.
4. Bohlius J, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19: 3.
5. Gombotz H, et al. Preoperative treatment with recombinant human erythropoietin or predeposit of autologous blood in women undergoing primary hip replacement. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 737-42.

Prescrizione farmaco

 Filgrastim

 Lenograstim

 Pegfilgrastim

Dose/die Durata prevista del trattamento

Indicare se:

 Prima prescrizione

 prosecuzione della cura (motivo)

Data / /

Timbro e firma del clinico prescrittore

Bibliografia

1. American Hospital Formulary Service – Drug Information 20:16 – Hematopoietic Agents, pag. 1469 /2004.
2. Aapro MS, et al.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Guidelines Working Party. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. Eur J Cancer 2006; 42: 2433-53. Epub 2006 Jun 5.
3. Crawford J. Risk assessment and guidelines for first-cycle colony-stimulating factor use in the management of chemotherapy-induced neutropenia. Oncology 2006; 20: 22-8.
4. Lyman GH. Guidelines of the National Comprehensive Cancer Network on the use of myeloid growth factors with cancer chemotherapy: a review of the evidence. J Natl Compr Canc Netw 2005; 3: 557-71.
5. Clark DA, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Oncol 2005; 23: 4198-214.
6. Kuritzkes DR. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and bacterial infection in patients with human immunodeficiency virus disease: the role of granulocyte colony-stimulating factor. Clin Infect Dis 2000; 30: 256-60.

Condizioni a carico del SSN

segue **Epatite C**

in combinazione con ribavirina o in monoterapia, se esistono controindicazioni alla ribavirina: trattamento dell'epatite cronica C in pazienti che hanno fallito un precedente trattamento di combinazione con interferone alfa (peghilato o non peghilato) e ribavirina o la monoterapia con interferone alfa.

Principi attivi: interferone alfa-2a peghilato, interferone alfa-2b peghilato

in combinazione con ribavirina o in monoterapia, se esistono controindicazioni alla ribavirina, trattamento dell'epatite cronica C in pazienti adulti con ipertransaminasemia e positività per HCV-RNA: da riservare a pazienti con problemi di intolleranza agli interferoni (presenza di documentata intolleranza soggettiva o neutropenia o piastrinopenia con conta dei neutrofili persistentemente inferiore a 750/mmc e/o piastrine persistentemente inferiori a 50.000/mmc, che compaiano in corso di terapia con altri interferoni, e che ne impediscano la prosecuzione in presenza di risposta terapeutica).

Non utilizzare nei pazienti non responders a precedenti cicli di trattamento con interferoni

Principi attivi: interferone alfa naturale leucocitario

Altre patologie

leucemia a cellule capellute

*Principi attivi: interferone alfa-2a ricombinante, interferone alfa-2b ricombinante, interferone alfa naturale leucocitario**

leucemia mieloide cronica

*Principi attivi: interferone alfa-2a ricombinante, interferone alfa-2b ricombinante, interferone alfa naturale alfa leucocitario**

sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS o ad altre condizioni cliniche di immunodepressione

*Principi attivi: interferone alfa-2a ricombinante, interferone alfa-2b ricombinante, interferone alfa naturale leucocitario**

linfoma non Hodgkin follicolare

*Principi attivi: interferone alfa-2a ricombinante, interferone alfa-2b ricombinante, interferone alfa naturale leucocitario**

melanoma maligno

*Principi attivi: interferone alfa-2a ricombinante, interferone alfa-2b ricombinante, interferone alfa naturale a leucocitario**

carcinoma renale avanzato

*Principio attivo: interferone alfa-2a ricombinante, interferone alfa naturale leucocitario**

linfoma cutaneo a cellule T

Principio attivo: interferone alfa-2a ricombinante

mieloma multiplo

*Principio attivo: interferone alfa-2b ricombinante, interferone alfa naturale leucocitario**

tumore carcinoide

Principio attivo: interferone alfa-2b ricombinante

micosi fungoide

Principio attivo: interferone alfa naturale leucocitario

*Da impiegare in caso di intolleranza agli interferoni ricombinanti (in presenza di documentata intolleranza soggettiva o neutropenia o piastrinopenia con conta dei neutrofili persistentemente inferiore a 750/mmc e/o piastrine persistentemente inferiori a 50.000/mmc, che compaiano in corso di terapia con altri interferoni, e che ne impediscano la prosecuzione in presenza di risposta terapeutica).

continua

Prescrizione farmaco

- Interferone alfa 2a ricombinante
 Interferone alfa 2b ricombinante
 Interferone alfa 2a peghilato
 Interferone alfa 2b peghilato
 Interferone alfa naturale leucocitario

Dose/die Durata prevista del trattamento

Indicare se: Prima prescrizione
 Prosecuzione della cura (motivo

Data / /

Timbro e firma del clinico prescrittore

Bibliografia

1. Stroffolini T, et al.; Italian Hospitals Collaborating Group. The aetiology of chronic hepatitis in Italy: results from a multicentre national study. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 829-33.
2. Dienstag JL, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006; 130: 225-30.
3. Bruno S, et al.; Italian Association of the Study of the Liver Disease (AISF). Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007; 45: 579-87.
4. Zeuzem S, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; 127: 1724-32.
5. Alberti A. Towards more individualised management of hepatitis C virus patients with initially or persistently normal alanineaminotransferase levels. *J Hepatol* 2005; 42: 266-74.
6. Torriani FJ, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438-50.
7. Soriano V, et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 2007; 21: 1073-89.
8. Poynard T, et al. Sustained Viral Response (SVR) is dependent on vaseline characteristics in the retreatment of previous alfa interferon/ribavirin (I/R) nonresponders (NR): final results from the EPIC3 program. *J Hepatol* 2008; 48: S369.
9. Marcellin P, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351: 1206-17.
10. Carosi G. Treatment of chronic hepatitis B: recommendations from an Italian workshop. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 603-17.
11. European Association for the study of the liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis. *B J Hepatol* 2009; 50: 227-42.
12. National Institutes of health consensus development conference statement: management of hepatitis C: 2002 – June 10-12 2002. *Hepatology* 2002; 36: S3-S20.
13. Yoshida H, et al. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2002; 123: 483-91.
14. Kasahara A, et al. Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death. *J Viral Hepat* 2004; 11: 148-56.
15. Lok ASF, et al. Chronic hepatitis B. Update of recommendations. *Hepatology* 2004; 39: 1-5.
16. Keeffe EB, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 936-62.
17. Dienstag JL, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006; 130: 225-30.
18. Shiffman ML. Retreatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S128-S34.
19. Shiffman ML, et al.; The HALT-C Trial Group. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004; 126: 1015-23.

Bibliografia

1. Carosi G, Rizzetto M. Treatment of chronic hepatitis B: recommendations from an Italian workshop. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 603-17.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227-42.
3. Marzano A, et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 397-408.
4. Loomba R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008; 148: 519-28.

Indice principi attivi

aceclofenac	229	esomeprazolo	195, 220	metilnaltrexone	251
acetametacina	229	etoricoxib	229	metiltestosterone	214
aciclovir	240	famciclovir	240	mezlocillina	224
acido alendronico	234, 235	famotidina	220	misoprostolo	195
acido alendronico + vitamina D3	234, 235	fenofibrato	204	montelukast	239
acido chenourso-desossicolico	198	fentiazac	229	nabumetone	229
acido clodronico	219	ferrico gluconato	234	naprossene	229
acido etidronico	219	ferromaltoso	234	netilmicina	224
acido folico	203	ferroso gluconato	234	nimesulide	229
acido folinico e suoi analoghi	203	flurbiprofene	229	nizatidina	220
acido ibandronico	234, 235	fluvastatina	204	octreotide	218
acido mefenamico	229	follitropina α da DNA ricombinante	231	omega 3 etilesteri	204
acido risedronico	234, 235	follitropina β da DNA ricombinante	231	omeprazolo	195, 220
acido taurourso-desossicolico	198	furprofene	229	ossibutinina	246
acido tiaprofenico	229	gabapentin	199	oxaprozina	229
acido urso-desossicolico	198	galantamina	242	pantoprazolo	195, 220
albumina umana	210	gemfibrozil	204	paratiroideo, ormone	234, 235
alprostadil	233	gentamicina	224	parecoxib	229
amikacina	224	glatiramer acetato	227	piperacillina	224
ampicillina + sulbactam	224	goserelina	222	piperacillina + tazobactam	224
amtolmetina	229	ibuprofene	229	piroxicam	229
antistaminici	249	idrossicobalamina	203	pravastatina	204
atorvastatina	204	imipenem + cilastina	225	pregabalin	199
aztreonam	225	indometacina	229	proglumetacina	229
bezafibrato	204	interferoni β -1a e β -1b ricombinanti	227	rabeprazolo	220
brivudin	240	ketoprofene	229	raloxifene	234, 235
buserelina	222	lanreotide	218	ranelato di stronzio	234, 235
calcitonina	219	lansoprazolo	195, 220	ranitidina	220
cefepime	224	lattilolo	226	rifabutina	225
ceftazidima	224	lattulosio	226	rivastigmina	242
celecoxib	229	leuprorelina	222	rosuvastatina	204
cianocobalamina	203	levocarnitina	202	roxatidina	220
cimetidina	220	levodropropizina	214	sildenafil	233
cinnoxamicam	229	lornoxicam	229	simvastatina + ezetimibe	204
cortisonici per uso topico	247	lovastatina	204	somatotropina	215, 216
dexibuprofene	229	lutropina α	231	sostituti lacrimali	240
diclofenac	229	medrossiprogesterone	212	sulindac	229
diclofenac + misoprostolo	195, 229	megestrololo	212	tadalafil	233
diidrocodeina	214	meloxicam	229	teicoplanina	225
diidrocodeina + acido benzoico	214	memantina	242	tenoxicam	229
donepezil	242	menotropina	231	teriparatide	234, 235
duloxetina	199	meropenem	225	testosterone	214
ertapenem	225			tobramicina	224
				triptorelina	222
				urofollitropina	231
				valaciclovir	240
				vardefafil	233
				zafirlukast	239



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA



Ministero del Lavoro
della Salute e delle Politiche Sociali



ANTI USALI CON



BIOTICI? CAUTELA

NON RENDERLI INEFFICACI:



NON USARLI IN CASO DI RAFFREDDORE O INFLUENZA



ASSUMILI SOLO DIETRO PRESCRIZIONE MEDICA



PRENDILI NELLE DOSI E NEI TEMPI
INDICATI DAL MEDICO

WWW.ANTIBIOTICORESPONSABILE.IT

NUMERO VERDE AIFA

800-571661



Bollettino d'Informazione sui Farmaci
Bimestrale dell'Agenzia Italiana del Farmaco

5-6/09

LE NOTE AIFA 2009

- 193 **Una guida per l'uso appropriato dei farmaci**
- 195 **LE NOTE**
- 252 **ALLEGATI**
- 264 **INDICE DEI PRINCIPI ATTIVI**