

# Nota 1

Pantoprazolo - Omeprazolo

Misoprostolo - Lansoprazolo

Esomeprazolo

La prescrizione a carico del SSN è limitata:

- **alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore**
  - *in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)*
  - *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, perforazioni 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, 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.

## 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 Antinflammatory 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; 384: 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

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.

A.Ursodesossicolico

A.Tauroursodesossicolico

A.Chenoursodesossicolico

### 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 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 croniche 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.

## **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 florid 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

Pregabaniil
Gabapentin
Duloxetina

*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, multineuropatie, 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 poli- neuropatie 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 metanalisi.

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 cerebri. 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 duloxetina 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.

### **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. Leventoglu 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 Pain 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 tissutali 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.

## 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. Carnitene 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

Idrossicobalamina
Cianocobalamina
A.Folico

La nota AIFA 10 di cui alla determinazione 4 gennaio 2007, è stata abolita con determinazione 22 aprile 2011 (GU 7 maggio 2011, n. 105).

I medicinali di cui alla nota 10, già collocati nella classe a) ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge n. 537/1993 e successive modificazioni ed integrazioni, sono, pertanto, prescrivibili a carico del Servizio Sanitario Nazionale a partire dall'entrata in vigore del presente provvedimento senza le limitazioni previste dalla nota.

Last update 17 giugno 2011

## Nota 11

Calcio Folinato
-----------------

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

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

La nota si riferisce all'acido folinico e suoi analoghi.

### 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 gastrointestinale.

### 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.

## Bibliografia

1. Comella P, Massidda B, Filippelli G, Natale D, Farris A, Buzzi F, Tafuto S, Maiorino L, Palmeri S, De Lucia L, Mancarella S, Leo S, Roselli M, Lorusso V, De Cataldis G. 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, Goorin AM. Current treatment of osteosarcoma. *Cancer Invest* 2001;19:292-315.
3. Goorin A, Strother D, Poplack D, Letvak LA, George M, Link M. Safety and *efficacy* of I-leucovorin rescue following high-dose methotrexate for osteosarcoma. *Med Pediatr Oncol* 1995;24:362-7.
4. Jahnke K, Korfel A, Martus P, Weller M, Herrlinger U, Schmittl A, Fischer L, Thiel E; 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, Frassineti G, Falcone A, Dogliotti L, Rosso R, Di Costanzo F, Bruzzi P; 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 in: *Br J Cancer* 2005;93:733.

# Ex Nota 12 – Piano Terapeutico per la prescrizione di Eritropoietina

**Determinazione AIFA - Aggiornamento del Piano terapeutico AIFA per prescrizione SSN di Eritropoietine (ex Nota 12)**

Metossipolietylenglicole-Eritropoietina beta  
Eritropoietina  
Darbopoietina

**(Allegato 1)**

## Nota 13

Simvastatina - Rosuvastatina - Prava statina –Omega polienoici - Lovastatina - Gemfibrozil - Fluvastatina - Fenofibrato – Ezetimibe - Colesteramina Cloridrato - Benzafibrato - Atorvastatina

**Modifica alla Nota 13 di cui alla Determina n.163 del 15 luglio 2011.**

L'allegato 1, parte integrante della presente determinazione, sostituisce il testo della Nota 13 di cui alla determinazione dell'Agencia Italiana del Farmaco del 6 giugno 2011 pubblicata nella Gazzetta Ufficiale – serie generale - n 163 del 15 luglio 2011.

Leggi [Allegato 1](#)



## 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 colloidali in pazienti in condizioni critiche associate o no a ipovolemia non è preferibile all'uso di soluzioni di cristalloidi. Le soluzioni concentrate di albumina hanno specifiche indicazioni nella cirrosi, rappresentate dalla protezione della funzione renale post-paracentesi e nella peritonite batterica spontanea.

### 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 staticamente 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 sovrapponibili 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 riportato 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 with-drawal 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 malassorbimento 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.

## Bibliografia

1. Choi PT, et al. Crystalloids vs colloid in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999; 27: 200-10.
2. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trial. *BMJ* 1998; 317: 235-40.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Gines P, et al. Renal complications of liver disease. In: Schiff's diseases of the liver, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
7. Robert I, et al. Colloid versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. In: *The Cochrane Library, issue 4.* Oxford: Update Software, 2004.
8. 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.
9. Runyon BA. AASLD Practice Guidelines. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 264-72.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. University Hospital Consortium Guidelines. Technology Assessment: albumin, non protein colloid, and crystalloid solutions. UHC Publications, Update May 2000, Oak Brook Illinois: 35-9.

16. 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.
17. Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 135: 149-64.
18. Woodman R. Doctors advised to take special care with human albumin. *BMJ* 1999; 318: 1643.

## Nota 28

Megestrololo

Medrossiprogesterone

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 megestrololo 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

Megestrololo 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.

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 megestrololo 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 megestrololo 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.

### **Bibliografia**

1. Loprinzi CL, et al. Body-composition changes in patients who gain weight while receiving megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1993; 11: 152-4.
2. 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.
3. Nasr SZ, et al. Treatment of anorexia and weight loss megestrol acetate in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmol* 1999; 28: 380-2.
4. Nemechek PM, et al. Treatment guidelines for HIV-associated wasting. *Proc Mayo Clin* 2000; 75: 386-94.
5. 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.
6. Tehekmeydan NS, et al. Megestrol acetate in cancer anorexia and weight loss. *Cancer* 1992; 5: 1268-74.
7. Von Roenn JH, et al. Megestrol acetate in patients with AIDS-related cachexia. *Ann Int Med* 1994; 6: 693-9.
8. Berenstein EG, et al. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(2): CD004310.
9. Chinuck RS, et al. Appetite stimulants in cystic fibrosis: a systematic review. *J Hum Nutr Diet* 2007; 20: 526-37.
10. 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.
11. Orme LM, et al. Megestrol acetate in pediatric oncology patients may lead to severe, symptomatic adrenal suppression. *Cancer* 2003; 98: 397-405.
12. 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.

## Nota 31

Levodropropizina

Diidrocodeina + A. Benzoico

Diidrocodeina

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.

### 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

Testosterone

- **Determinazione 29 luglio 2010 (GU 18 novembre 2010, n. 270): modifica alla nota AIFA 36 di cui alla determinazione del 4 gennaio 2007.**

*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 caratterizzati da ridotte concentrazioni di testosterone totale (< 12 nmoli/L o 350 ng/dL) in presenza di sintomi tipici (riduzione del desiderio e potenza sessuale, osteoporosi, riduzione forza muscolare, obesità viscerale, alterazioni del tono dell'umore).

## Background

Per ipogonadismo maschile s'intende una condizione di non funzionamento della gonade, che determina l'insufficiente produzione di testosterone e di spermatozoi. L'ipogonadismo può essere congenito o acquisito (Lenzi et al., 2009). La più frequente causa di ipogonadismo congenito è la Sindrome di Klinefelter con una frequenza stimata di 1:500 (Lenzi et al., 2009). Un recente consenso fra le maggiori società andrologiche internazionali (ISA, ISSAM, EAU, EAA e ASA) indica che la sola determinazione di un carente testosterone (ipogonadismo biochimico con testosterone totale inferiore alle 12 nmoli/L o 350 ng/dL) non è sufficiente per porre la diagnosi, ma debbono essere presenti anche i sintomi specifici (Wang et al., 2008 citato in Lenzi et al. 2009). I sintomi di ipogonadismo comprendono una diminuita potenza e desiderio sessuale, n'osteoporosi, una diminuita forza muscolare, un'alterata distribuzione del grasso corporeo e alterazioni del tono dell'umore (Lenzi et al. 2009). In presenza di questi sintomi è giustificata la terapia sostitutiva con testosterone. Il paziente deve essere poi opportunamente seguito per verificare i risultati terapeutici e ottimizzare le dosi. I preparati in commercio di testosterone, pur differendo sostanzialmente nella farmacocinetica e via di somministrazione, offrono una valida prospettiva terapeutica. La scelta deve essere basata sulle caratteristiche della patologia di base e sulle caratteristiche del paziente.

## Bibliografia

Lenzi A, Balercia G, Bellastella A, Colao A, Fabbri A, Foresta C, Galdiero M, Gandini L, Krausz C, Lombardi G, Lombardo F, Maggi M, Radicioni A, Selice R, Sinisi AA, Forti G. Epidemiology, diagnosis and treatment of male hypogonadotropic hypogonadism. J Endocrinol Invest. 2009 Dec 1.

Last update 20 giugno 2011

# Nota 39

Somatropina

- **Determinazione 29 luglio 2010 (GU 18 novembre 2010, n. 270): modifica alla nota AIFA 39 di cui alla determinazione del 26 novembre 2009.**

*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 neonatale** in individui con evidenza neuroradiologica di malformazioni/lesioni ipotalamo ipofisarie e segni clinico laboratoristici compatibili con la diagnosi di panipopituitarismo congenito. Tale trattamento dovrebbe essere proseguito ininterrottamente almeno per i primi due anni di vita. Successivamente, previa interruzione della terapia con GH di durata non superiore a tre mesi, dovrebbe essere eseguita una rivalutazione del profilo auxologico, ormonale e laboratoristico finalizzata a determinare l'opportunità e la modalità della prosecuzione del trattamento GH.

**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-ipofisario dimostrate a livello neuroradiologico o difetti ipofisari multipli che comportino deficit di GH accertato in base ad una delle modalità del punto II;

e

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 (L. Gagliardi 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: 159-169) e comunque inferiore a 2500 gr.
  - 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 ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH.

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 ed 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 ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH presso l'Istituto Superiore di Sanità, che dovrà dare una risposta al centro prescrittore entro giorni trenta 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** E' 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:

a) ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni);

b) 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 ed 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 SNC, età avanzata), a seguito di un picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi utilizzati 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, alla approvazione da parte di FDA ed EMEA ed alla luce del documento della consensus conference ad hoc (J Clin Endocrinol Metab 92: 804–810, 2007), 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 ed 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 ed 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 ed indispensabile per la rimborsabilità della terapia da parte del SSN. Annualmente l'Istituto Superiore di Sanità provvederà a redigere un rapporto e ad inviarlo all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e alla Conferenza degli Assessori Regionali alla Sanità.

## Bibliografia

1. Badaru A, Wilson DM. 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, Albertsson Wikland K. Final Height in Short Children Born Small for Gestational Age Treated with Growth Hormone *Ped Research* 2005;57: 216-222.
6. Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet* 2004;363:1977-87.
7. L. Gagliardi, F. Macagno, D. Pedrotti, M. Coraiola, R. Furlan, L. Agostinis, S. Milani "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: 159-169.
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, Ghirardello S, Genovese E. 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: 835-843
12. Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, Laron Z, Hintz RL, Sizonenko PC. 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. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M; European Society of Paediatric Endocrinology. *Eur J Endocrinol.* 2005 Feb;152(2):165-70. Review.

14. Maghnie M, Aimaretti G, Bellone S, Bona G, Bellone J, Baldelli R, de Sanctis C, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Secco A, Tinelli C, Ghigo E. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement. *European Journal of Endocrinology*, 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 Dec;157(6):695-700.
16. 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. Corneli G, Di Somma C, Prodham F, Bellone J, Bellone S, Gasco V, Baldelli R, Rovere S, Schneider HJ, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Valle D, Salerno M, Colao A, Bona G, Ghigo E, Maghnie M, Aimaretti G. *Eur J Endocrinol*. 2007 Dec;157(6):701-8.
17. Diagnosis of adult GH deficiency. Ghigo E, Aimaretti G, Corneli G. *Growth Horm IGF Res*. 2008 Feb;18(1):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 G, CRISTOFORI, E. AGAZZANI, L. ANDALORO, S. BOCCACCI, C. BOTTURA, G. CAVALLARO, P. MUSSINI, F. SACCO, G. COMPAGNONI. "Panipopituitarismo congenito: una rara causa di emergenza endocrinologica neonatale". *La Pediatria Medica e Chirurgica. Supplemento*, XXI Congresso Società Italiana di Neonatologia. Sezione Lombarda. Bergamo 1-2 Febbraio 2008.

Last update 21 giugno 2011

# Nota 40

Octreotide - Lanreotide

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 carcinoide metastatico e nel 50-85% degli affetti da neoplasie neuroendocrine insulari.

## 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 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. 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.

## 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

A. Etidronico - A. 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 osteo-necrosi 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.

## 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 (accesso verificato il 07/03/2012).

## Nota 48

Roxatidina - Ranitidina - Rabeprazolo - Pantoprazolo Omeprazolo - Nizatidina - Lansoprazolo - Famotidina Esomeprazolo - Cimetidina
--

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.

### **Bibliografia**

1. 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.
2. Danesh J, Pounder RE. Eradication of Helicobacter pylori and non ulcer dyspepsia. Lancet 2000; 355: 766-7.
3. Davey Smith G, et al. Adverse socioeconomic conditions in childhood and cause specific adult mortality: prospective observational study. BMJ 1998; 316: 1631-5.
4. De Boer WA, Tytgat GNJ. Regular review. Treatment of Helicobacter pylori infection. BMJ 2000; 320: 31-4.
5. Delaney B, et al. Helicobacter pylori infection. In: Godlee F, ed. Clinical Evidence. 8° Edizione. London: BMJ Publ Group 2002: 458-9.
6. EUROGAST Study Group. An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. Lancet 1993; 341: 1359-62.
7. Inadomi JM, et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2001; 121: 1095-100.
8. Katzka D. Gastro-esophageal reflux disease. In: Godlee F, Issue 3, ed. Clinical Evidence. London: BMJ Publ Group, 2000: 225-35.

9. 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; 111: 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

Triptorelina - Leuprorelina

Goserelina - Boserelina

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.

### **Bibliografia**

1. Boepple PA, et al. Impact of sex steroids and their suppression on skeletal growth maturation. *Am J Physiol* 1988; 255: 559-66.
2. 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.
3. Cedar MI, et al. Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist plus medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 641-5.
4. Conn PM, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Ann Rev Med* 1994; 45: 391-405.
5. 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.
6. 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.
7. Harvey HA, et al. Medical castration produced by the GnRH leuprolide to treat metastatic breast cancer *J Clin Oncol* 1985; 3: 1068-72.



8. 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.
9. Kaisari AV, et al. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostate cancer. *Br J Urol* 1991; 67: 502-8.
10. 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.
11. Maheux R. Treatment of uterine leiomyomata: past, present and future. *Horm Res* 1989; 32: 125-33.
12. Marini L, et al. Direct antiproliferative effect of triptorelin on human breast cancer cells. *Anticancer Res* 1994; 14: 1881-5.
13. 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.
14. Parmar H, et al. Orchiectomy versus long-acting DTrp6LHRH in advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 1987; 59: 248-54.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. The Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1984; 311: 1281-6.
19. 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

Tobramicina - Ticarcillina + A. Clavulanico - Piperacillina + tazobactam - Piperacillina - Netilmicina - Mezlocillina - Gentamicina - Cerurossima - Ceftriaxone - Ceftizoxima - Ceftezolo - Ceftazidima - Cefoxitina - Cefotetan - Cefotaxima - Cefoperazone - Cefonicid - Cefodizima - Cefmetazolo - Cefepime - Cefamandolo - Ampicillina + Sulbactam - Amikacina
--

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

### 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.

## Nota 56

Teicoplanina - Rifabutina

Imipenem + Cilastatina - Aztreonam

**Determinazione 7 giugno 2011 (GU 30 giugno 2011, n. 150): modifiche alla nota AIFA 56 di cui alla determinazione del 15 ottobre 2009.**

Si precisa, inoltre, che a decorrere dal 1° luglio 2011, i farmaci a base dei principi attivi ertapenem e meropenem sono prescrivibili a carico del SSN senza le limitazioni previste dalla Nota.

La prescrizione a carico del SSN è limitata:

1. al trattamento iniziato in ambito ospedaliero
  - 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
2. al trattamento iniziato dal Medico di Medicina Generale solo se sostenuto da un'adeguata indagine microbiologica
  - Qualora il trattamento sia iniziato dal MMG è subordinato alla documentata efficacia del farmaco e all'assenza di alternative terapeutiche

*La limitazione della prescrivibilità all'ambito ospedaliero o da parte del medico di Medicina Generale con il supporto di indagini microbiologiche è finalizzata al mantenimento dell'efficacia ed alla contemporanea prevenzione dell'insorgenza di resistenza batterica ai principi attivi.*

# Nota 59

Lattulosio - Lattilolo

**La nota AIFA 59 di cui alla determinazione 4 gennaio 2007, è stata abolita con determinazione 22 aprile 2011 (GU 6 maggio 2011, n. 104).**

I medicinali di cui alla nota 59, già collocati nella classe a) ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge n. 537/1993 e successive modificazioni ed integrazioni, sono, pertanto, prescrivibili a carico del Servizio Sanitario Nazionale a partire dall'entrata in vigore del presente provvedimento senza le limitazioni previste dalla nota.

Last update 17 giugno 2011

## NOTA 65

Interferone beta – 1b

Interferone beta - 1 a

Glatiramer - Fingolimod Cloridrato

*La prescrizione e la dispensazione a carico del SSN, da parte di Centri specializzati, Universitari e delle Aziende Sanitarie, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:*

- Per i pazienti con sclerosi multipla recidivante - remittente (SMRR) e punteggio di invalidità da 1 a 5,5 all'EDSS di Kurtzke (Kurtzke Expanded Disability Status Scale):  
*Glatiramer acetato*  
*Interferone  $\beta$ -1a ricombinante* *Interferone  $\beta$ -1b ricombinante* Per i pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP) e punteggio di invalidità da 3 a 6,5 all'EDSS di Kurtzke e almeno 2 ricadute o 1 punto di incremento all'EDSS nei 2 anni precedenti:  
*Interferone  $\beta$ -1b ricombinante*
- Per i pazienti con sclerosi multipla recidivante - remittente (SMRR) ad elevata attività nonostante la terapia con interferone-beta, definiti come coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato (normalmente almeno un anno di trattamento) con interferone beta. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno 1 lesione captante gadolinio. Un paziente non responder può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi oppure
- Per i pazienti con sclerosi multipla recidivante - remittente (SMRR) grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata:  
*Fingolimod*

### Background

La Sclerosi multipla (SM) è una malattia neurodegenerativa a patogenesi autoimmune che colpisce il Sistema Nervoso Centrale (SNC), caratterizzata da un processo infiammatorio, demielinizzazione e degenerazione assonale. Rappresenta una delle patologie neurologiche più comuni che causa disabilità nei giovani adulti. Caratteristica fondamentale della malattia è l'elevata variabilità focale, temporale e spaziale con cui si manifesta. A causa di questa variabilità, nella gestione dei pazienti affetti da SM, risulta molto importante una accurata valutazione dello stato clinico per identificare l'eventuale presenza di una riacutizzazione e per valutare la progressione di malattia. La SM nella sua forma più comune, la recidivante – remittente (RR), si presenta con attacchi clinici acuti (relapses) seguiti da regressione sintomatologica totale o parziale e da un periodo

intercorrente tra un attacco e un altro in cui non si osserva progressione della disabilità. Circa l'80% delle forme classiche RR 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.

## **Evidenze disponibili**

### ***INTERFERONI beta***

Gli interferoni (IFN) beta-1a e beta-1b possiedono proprietà antivirali e immunomodulatorie: sopprimono la proliferazione dei linfociti T, inibiscono la loro migrazione dalla periferia verso il SNC e modificano il profilo delle citochine da un tipo pro- ad uno anti-infiammatorio. Nel trattamento della forma RR, gli IFN beta-1a e beta-1b, sono indicati allo scopo di ridurre la frequenza delle esacerbazioni. L'IFN beta-1b è indicato inoltre nel trattamento della SM secondariamente progressiva, nella quale immagini di Risonanza Magnetica hanno mostrato una riduzione nel numero di nuove lesioni.

### ***Interferone beta 1b***

E' stato studiato per un periodo di due anni su 338 pazienti affetti da SMRR con autonomia deambulatoria: è risultato più efficace del placebo nel ridurre il numero di recidive. I pazienti trattati con IFN beta-1b hanno registrato in media 0,84 recidive l'anno rispetto a quelli trattati con placebo (1,27 recidive l'anno). Inoltre è stato sperimentato versus placebo in 1.657 pazienti nell'ambito di due studi condotti su soggetti con SMSP in grado di camminare. In uno dei due studi sui pazienti con SMSP, nel braccio di trattamento si è osservato un prolungamento significativo del tempo alla progressione della disabilità (riduzione del rischio del 31%) e del tempo alla dipendenza da sedia a rotelle (39%). Nel secondo studio non si è osservato alcun prolungamento del periodo fino alla progressione della disabilità. In entrambi gli studi si è registrata una riduzione nel numero di ricadute cliniche pari al 30%.

### ***Interferone beta-1a***

IFN beta-1a (in formulazione i.m.) è stato confrontato con placebo in uno studio cui hanno partecipato 301 pazienti affetti da SMRR con almeno due recidive nei tre anni precedenti o almeno una recidiva all'anno, se affetti dalla malattia da meno di tre anni. Il trattamento è continuato per un periodo massimo di due anni. Il 22% dei pazienti trattati con IFN beta-1a i.m. ed il 35% dei pazienti tratti con placebo hanno subito un peggioramento della disabilità entro la fine dei due anni. IFN beta-1a (formulazione s.c.) è stato studiato su 560 pazienti affetti da SMRR con almeno due recidive nei due anni precedenti. I pazienti sono stati trattati con IFN beta-1a (22 o 44 microgrammi) versus placebo per due anni. Lo studio è stato successivamente esteso a quattro anni.

IFN beta-1a è risultato più efficace del placebo nel ridurre il numero di recidive da SMRR che a due anni è diminuito del 30% con entrambi i dosaggi rispetto al placebo, del 22% (con il dosaggio 22 mcg) e del 29% (con il dosaggio 44 mcg) su un periodo di quattro anni.

### ***Glatiramer acetato***

Glatiramer acetato è un polimero aminoacidico sintetico contenente quattro aminoacidi che si ritrovano nella sequenza della proteina basica della mielina, uno dei principali bersagli contro cui è diretta la risposta immunitaria alla base della SM. Il farmaco avrebbe quindi un'azione di tipo competitivo di falso bersaglio verso le strutture endogene del sistema immunitario. I meccanismi per mezzo dei quali il glatiramer acetato agisce nei pazienti affetti da SM non sono stati ancora del tutto chiariti. Studi pre-clinici e su pazienti affetti da SM indicano che, in seguito alla sua somministrazione, vengono indotti e attivati alla periferia linfociti T *suppressor* specifici del glatiramer acetato. Un totale di 269 pazienti è stato trattato con glatiramer acetato in tre studi controllati. Il primo era uno studio della durata di due anni eseguito in 50 pazienti affetti da SMRR con almeno due esacerbazioni nel precedente periodo di due anni. Il secondo studio utilizzava i medesimi criteri di inclusione e comprendeva 251 pazienti trattati per un massimo di 35 mesi. Il terzo studio, della durata di nove mesi, comprendeva 239 pazienti con i precedenti criteri di inclusione in aggiunta ad almeno una lesione captante gadolinio evidenziata alla RM. Negli studi clinici la somministrazione di glatiramer ha significativamente ridotto la frequenza di ricadute di circa il 30% e diminuito il numero di lesioni visibili alla Risonanza Magnetica.

### ***Fingolimod***

Fingolimod, primo trattamento orale approvato per la SMRR, è il capostipite dei modulatori dei recettori della sfingosina 1-fosfato (S1PR). Fingolimod fosfato, metabolita attivo del fingolimod, agisce come antagonista funzionale dei recettori S1P espressi sui linfociti. Viene perciò inibita la capacità dei linfociti di fuoriuscire dai linfonodi e ridotto il *trafficking* degli stessi verso il SNC, dove sono coinvolti nell'infiammazione a carico dei nervi e nel danno tissutale. Sono stati effettuati due studi principali su pazienti affetti da SM utilizzando due dosi di fingolimod (0,5 mg e 1,25 mg). Nel primo studio condotto su 1.272 pazienti affetti da SMRR, della durata di due anni, fingolimod è stato paragonato a placebo. Il secondo studio ha coinvolto 1.292 pazienti e fingolimod è stato comparato con interferone beta per un anno. Fingolimod è risultato più efficace del placebo e dell'IFN beta nella riduzione del numero di recidive annuali. Nel primo studio il numero di recidive per anno tra i pazienti trattati con fingolimod è stato circa il 50% rispetto a quello riscontrato nei pazienti trattati con placebo. Anche nel secondo studio il numero di recidive tra i pazienti trattati con fingolimod è stato circa la metà rispetto a quello riscontrato nei pazienti trattati con IFN beta.

### **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 sclerosi multipla e per tipo di farmaco, sarà valutata a livello delle singole Regioni.

Per quanto riguarda il principio attivo fingolimod, AIFA monitora l'appropriatezza prescrittiva tramite il Registro farmaco specifico come riportato nella Determinazione AIFA dell' 8 novembre 2011.

Le schede elaborate riportano i criteri di eleggibilità secondo le indicazioni terapeutiche approvate dall'Agenzia Europea per i Medicinali e da AIFA. I centri autorizzati secondo la nota 65 possono accedere alla prescrivibilità dei trattamenti solo tramite la compilazione delle schede web-based di monitoraggio AIFA.



## Bibliografia

1. 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.
2. Polman CH, *et al.*, Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 5: 840-6.
3. Polman CH, *et al.*, Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302
4. Hafler DA. *Multiple sclerosis J. Clin. Invest* 2004; 113: 788-794.
5. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; 43:655.
6. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1995; 45:1277.
7. 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: 850-859.
8. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4; Long-term efficacy of interferon-beta 1a in a relapsing MS. *Neurology* 2001;56: 1628-36.
9. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998; 352:1498.
10. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, *et al.*, Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39:285.
11. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, *et al.* Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006; 67:944
12. Filippini G, *et al.*, Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 545-552.
13. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, *et al.*, Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45:1268.
14. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, *et al.*, Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*1998; 50:701.
15. 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: 290-297.
16. Ge Y, *et al.*, Glatiramer acetate treatment in relapsing-remitting MS: quantitative MR assessment. *Neurology* 2000;54: 813-817.
17. Steinman L. Immune therapy for autoimmune disease. *Science* 2004; 305: 212-216

18. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, *et al.*, A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362:387.
19. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, *et al.*, Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362:402.
20. Pelletier D, Hafler DA. Fingolimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 366(4): 339-47. Review.
21. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto IFN beta 1a
22. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto IFN beta 1b
23. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Glatiramer
24. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Fingolimod
25. Registri AIFA: <http://aifa-neuro.agenziafarmaco.it/>

## NOTA 66

Tenoxicam - Sulindac - Proglumetacina - Piroxicam - Oxaprozina - Nimesulide - Naprossene - Nabumetone - Meloxicam - Lornoxicam - Ketoprofene - Indometacina - Ibuprofene - Furprofene - Flurbiprofene - Fentiazac - Eteri coxib - Diclofenac + Misoprostolo - Diclofenac - Dexibuprofene - Cinnoxiam - Celecoxib - Amtolmetina - A. Tiaprofenico - A. Mefenamico - Acetametacina - Aceclofenac
--

*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.

### **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 successivi 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).

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. Recenti studi suggeriscono che l'uso dei FANS (soprattutto ad alte dosi) e nel trattamento a lungo termine può essere associato a un piccolo aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi. Uno studio evidenzia che anche l'uso a breve termine (meno di una settimana) dei FANS può essere associato a un aumentato rischio di morte e di infarto miocardico (IM) ricorrente in pazienti con pregresso IM. Un altro studio suggerisce che l'uso dei FANS può essere associato a un aumentato rischio di fibrillazione atriale o di flutter atriale.

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 parrebbe 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. In particolare 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.

Nimesulide è stata recentemente riesaminata dall'EMA dopo pubblicazioni riguardanti casi di insufficienza epatica fulminante. Il Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ha riesaminato i dati provenienti da segnalazioni spontanee, studi epidemiologici, analisi aggregate e metanalisi. Il CHMP ha concluso che i benefici delle formulazioni sistemiche di nimesulide sono ancora superiori ai rischi, purché l'uso sia circoscritto alle condizioni in acuto e che nimesulide per uso sistemico non sia più impiegato nel trattamento dell'osteoartrosi dolorosa che, essendo una condizione cronica, accresce il rischio che sia assunto a lungo termine, con un conseguente aumento del rischio di danno epatico.

Il parere del CHMP, a seguito della conclusione della procedura di Referral ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, è stato recepito in toto dalla Commissione europea (CE), la cui decisione è stata pubblicata nella gazzetta ufficiale europea nel gennaio 2012.

In sintesi nimesulide va prescritta esclusivamente per il trattamento di seconda linea ed è indicata soltanto nel trattamento del dolore acuto.

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.

### **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.
14. Licata A, Calvaruso V, Cappello M, Craxì A, Almasio PL. Clinical course and outcomes of drug-induced liver injury: nimesulide as the first implicated medication. *Dig Liver Dis*. 2010 Feb;42(2):143-8. Epub 2009 Jul 21.

15. Schjerning Olsen AM et al. Duration of Treatment With Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Impact on Risk of Death and Recurrent Myocardial Infarction in Patients With Prior Myocardial Infarction. A Nationwide Cohort Study. *Circulation Journal of the American Heart Association* 2011
16. Schmidt M et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study. *BMJ* 2011;343:d3450
17. Tsuruoka N, Iwakiri R, Hara M, Shirahama N, Sakata Y, Miyahara K, Eguchi Y, Shimoda R, Ogata S, Tsunada S, Sakata H, Fujimoto K NSAIDs are a significant *risk* factor for colonic diverticular hemorrhage in elder patients: evaluation by a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011.
18. European Medicines Agency concludes review of systemic nimesulide-containing medicines. available at: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public\\_health\\_alerts/2011/06/human\\_pharmaceutical\\_detail\\_000030.jsp&mid=WC0b01ac058001d126](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2011/06/human_pharmaceutical_detail_000030.jsp&mid=WC0b01ac058001d126)

## Nota 74

Urofollitropina - Menotropina
Lutropina alfa - Follitropina beta
Follitropina alfa/ Lutropina alfa
Follitropina alfa - Coriogonadotropina alfa

- **Determinazione 27 aprile 2010 (GU 17 maggio 2010, n. 113): modifica alla nota AIFA 74 di cui alla determinazione 23 febbraio 2007, e successivo- Comunicato di rettifica relativo all'estratto della determinazione del 27 aprile 2010 recante la modifica della nota AIFA 74 (GU 16 giugno 2010, n 138**

***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: in maschi con ipogonadismo-ipogonadotropo con livelli di gonadotropine bassi o normali e comunque con FSH non superiore a 8 mUI/ml

### **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'ovulazione 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 normo-gonadotropo) 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 sub unità 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 ed 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 dosaggio massimo di 6.300 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, anormalità delle frazioni lipoproteiche, aumento nel sangue degli enzimi epatici, eritrocitosi.

### **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. *Fertility and Sterility* 2003;80:390-7.
5. Keye WR Jr, et al. In: Infertilità Valutazione e trattamento. 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. Pharmaco-economic 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.
9. Attia AM, et al. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* 25, CD 005071 (2006).
10. Lenzi A, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of male hypogonadotropic hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 2009; in press

Last update 20 giugno 2011

# Nota 75

Vardenafil - Tadalafil

Sildenafil - Alprostadil

**Determinazione 18 novembre 2010 (GU 29 novembre 2010, n. 279): modifiche, con riferimento alla nota AIFA 75, alla determinazione del 4 gennaio 2007: “Note AIFA 2006-2007 per l’uso appropriato dei farmaci”.**

L’AIFA effettua il monitoraggio della spesa per la valutazione dell’impatto economico, in relazione ad ogni singola sostanza elencata nella nota 75.

La prescrizione di alprostadil a carico del SSN è limitata ai pazienti con disfunzione erettile da lesioni permanenti e complete del midollo spinale o del plesso pelvico iatrogene, traumatiche o infiammatorie/degenerative.

La prescrizione di inibitori della PDE5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) a carico del SSN è limitata ai pazienti con disfunzione erettile da danno transitorio o parziale del midollo spinale o del plesso pelvico secondo un piano terapeutico specialistico (andrologo, endocrinologo, neurologo o urologo).

## Background

Le lesioni che coinvolgono il midollo spinale o del plesso pelvico possono compromettere la funzione erettile. Il grado e la durata di disfunzione erettile dipende dalla complessità o dal livello della lesione. La causa più frequente di lesione midollare, oltre all’origine traumatica, è quella infiammatoria (sclerosi multipla, neuromieliti, mieliti ecc). Anche le neuropatie periferiche del plesso pudendo (poliradicolonevriti) possono essere a patogenesi infiammatoria. Una particolare forma di disfunzione erettile da neurolesione, di importante impatto sociale e clinico, è quella iatrogena da chirurgia pelvica o da terapia radiante. La disfunzione erettile iatrogena legata alla prostatectomia radicale è certamente la più importante e la sua prevalenza dipende dal tipo di intervento eseguito (*nerve sparing* versus *non-nerve sparing*). In generale, la prevalenza varia, a seconda degli studi, tra il 20 ed il 90%. Uno studio di Catalana (1999) dimostrava un ritorno ad una normale attività sessuale nel 68% dei pazienti che avevano avuto un intervento *nerve sparing* bilaterale nel 47% tra quelli con intervento *nerve sparing* monolaterale. Uno studio condotto a Stanford del 2000 su 1291 uomini senza DE prima dell’intervento dimostrava una prevalenza di DE del 66% tra quelli sottoposti ad intervento *non-nerve sparing*, del 59% per quelli con intervento *nerve-sparing* monolaterale e del 56% per coloro che avevano avuto un intervento *nerve sparing* bilaterale.

Anche la radioterapia con acceleratore lineare sembra avere un effetto negativo sulla potenza sessuale come dimostrato dai dati di Potosky e collaboratori (2004) che hanno rilevato disfunzione erettile nel 61.5% dei pazienti sottoposti a radioterapia contro un 79.6% dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale. Questi dati sono stati poi confermati da diversi altri autori. 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 Assessment "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% C.I. 0.83, 0.97]) vs il 79% con sildenafil a dosaggio variabile da 25-100 mg (*random effects pooled estimate*: 0.79 [95% C.I. 0.68, 0.90]). Dal punto di vista della sicurezza i due trattamenti sono risultati generalmente ben tollerati. (tadalafil e vardenafil), i dati attualmente disponibili non consentono una loro comparazione diretta. Per quanto riguarda la neurolesione iatrogena, da chirurgia pelvica o da terapia radiante, sono attualmente riportati 145 articoli scientifici o *review* dedicate che in misura differente dimostrano l'efficacia del sildenafil (25-100 mg/die o 3 volte/settimana) nel recupero della funzione sessuale del prostatectomizzato. Gli articoli dedicati al tadalafil (20 mg 3 volte a settimana o 5 mg/die) sono 23, alcuni dei quali dedicati ad aspetti preclinici. Gli articoli che trattano il vardenafil (5-20 mg/die o *on demand*) sono 38. Infine, gli articoli che si riferiscono all'alprostadil e alla terapia iniettiva sono 81. I dati pubblicati da Stephenson e collaboratori dimostrano come solo il 50% dei soggetti sottoposti a prostatectomia radicale ricorra a trattamenti per la disfunzione erettile e come la maggioranza dei pazienti ricorra agli inibitori della PDE-5 da soli o in associazione (un terzo dei pazienti associava *vacuum devices*, un terzo la terapia iniettiva intracavernosa ed un terzo più di un trattamento aggiuntivo). E' interessante notare come la richiesta di trattamento per la DE si associ fundamentalmente all'età giovanile dei pazienti, alla presenza di una partner sessuale regolare e ad una vita sessuale attiva prima dell'intervento chirurgico.

A 5 anni dall'intervento, meno della metà dei pazienti in terapia riferivano erezioni complete (e tra questi il 39% tra quelli che utilizzavano la terapia intracavernosa e 39% tra quelli che assumevano sildenafil).

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 SSN del trattamento della disfunzione erettile in questa tipologia di pazienti.

## Bibliografia

1. Brock, GB, McMahon, CG, Chen, KK, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 2002; 168:1332.
2. Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, et al. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol*. 1999;162:433-438.
3. Derry F, Hultling C, Seftel AD, Sipski ML. Efficacy and safety of sildenafil citrate (Viagra) in men with erectile dysfunction and spinal cord injury: a review. *Urology* 2002;60:49-57.
4. Eardley I, Mirone V, Montorsi F, Ralph D, Kell P, Warner MR, Zhao Y, Beardsworth A. 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.
5. 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.
6. Giuliano F, Hultling C, El Masry WS 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.

7. Goldstein, I, Lue, TF, Padma-Nathan, H, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998;338:1397.
8. Hatzimouratidis K, Burnett AL, Hatzichristou D, McCullough AR, Montorsi F, Mulhall JP. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in postprostatectomy erectile dysfunction: a critical analysis of the basic science rationale and clinical application. *Eur Urol.* 2009 Feb;55(2):334-47.
9. Keith A: The economics of Viagra. *Health Aff (Millwood).* 19: 147-57, 2000.
10. Kubin M, Wagner G and Fugl-Meyer AR: Epidemiology of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 15: 63-71, 2003.
11. Mulhall JP: Penile rehabilitation following radical prostatectomy. *Curr Opin Urol.* 18: 613-20, 2008.
12. Mulhall JP, Parker M, Waters BW and Flanigan R: The timing of penile rehabilitation after bilateral nervesparing radical prostatectomy affects the recovery of erectile function. *BJU Int*, 2009.
13. Porst, H, Padma-Nathan, H, Giuliano, F, Anglin, G. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. *Urology* 2003;62:121.
14. Potosky AL, William W. Davis, Richard M. Hoffman, Janet L. Stanford, Robert A. Stephenson, David F. Penson, Linda C. Harlan. Five-Year Outcomes After Prostatectomy or Radiotherapy for Prostate Cancer: The Prostate Cancer Outcomes Study. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2004 96(18):1358-1367.
15. 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;39:637-643.
16. Schmid DM, Schurch B, Hauri D. Sildenafil in the treatment of sexual dysfunction in spinal cord-injured male patients. *Eur Urol* 2000; 38:184-193.
17. Stephenson RA, Mori M, Hsieh YC, Beer TM, Stanford JL, Gilliland FD, Hoffman RM and Potosky AL: Treatment of erectile dysfunction following therapy for clinically localized prostate cancer: patient reported use and outcomes from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Prostate Cancer Outcomes Study. *J Urol.* 174: 646-50; discussion 650, 2005.
18. Teloken P, Mesquita G, Montorsi F and Mulhall J: Post-radical prostatectomy pharmacological penile rehabilitation: practice patterns among the international society for sexual medicine practitioners. *J Sex Med.* 6: 2032-8, 2009.
19. Urciuoli R, Cantisani TA, Carlini M, Giuglietti M, Botti FM. Prostaglandin E1 for treatment of erectile dysfunction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2.
20. Valiquette L, Young JM, Moncada I, Porst H, Vezina JG, Stancil BN, Edmunds K, Montorsi F; 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.

Last update 21 giugno 2011

## Nota 76

Sodio Ferrigluconato - Ferroso Gluconato

Ferro Maltoso

**La nota AIFA 76 di cui alla determinazione 4 gennaio 2007, è stata abolita con determinazione 22 aprile 2011 (GU 9 maggio 2011, n. 106 ).**

I medicinali di cui alla nota 76, già collocati nella classe a) ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge n. 537/1993 e successive modificazioni ed integrazioni, sono, pertanto, prescrivibili a carico del Servizio Sanitario Nazionale a partire dall'entrata in vigore del presente provvedimento senza le limitazioni previste dalla nota.

Last update 17 giugno 2011

## Nota 78

Travoprost + Timololo - Travoprost

Tafluprost - Latanoprost + Timololo

Latanoprost - Dorzolamide + Timololo

Dorzolamide - Brinzolamide + Timololo

Brinzolamide - Brimonidina + Timololo

Brimonidina - Bimatoprost + Timololo

Bimatoprost - Apraclonidina

**La nota AIFA 78 di cui alla determinazione 4 gennaio 2007 è stata abolita con determinazione 18 novembre 2010 (GU 4 dicembre 2010, n. 284).** I farmaci di cui alla nota 78 sono, pertanto, prescrivibili a carico del Servizio Sanitario Nazionale a partire dall'entrata in vigore del presente provvedimento senza le limitazioni previste dalla nota.

### **RACCOMANDAZIONI AIFA RELATIVE ALLA PRESCRIZIONE DI FARMACI ANTIGLAUCOMA**

L'AIFA, nell'abolire definitivamente la Nota 78, invita i medici che prescrivono i farmaci antiglaucoma ad attenersi alle seguenti raccomandazioni

Il trattamento a base di beta-bloccanti va considerato di prima scelta.

### **Premessa**

Il glaucoma comprende un gruppo di disturbi caratterizzati da perdita del campo visivo associato a infossamento del disco oculare e a danno del nervo ottico. Il glaucoma si associa in genere a un aumento patologico della pressione intraoculare ma esistono forme in cui la pressione resta nei limiti della norma. Probabilmente la condizione più comune è rappresentata dal glaucoma primario ad angolo aperto (glaucoma cronico semplice, glaucoma ad angolo ampio), in cui l'ostruzione è localizzata nel trabecolato sclerale. Questa condizione è spesso asintomatica e il paziente può perdere una porzione significativa del campo visivo. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso (glaucoma primario ad angolo chiuso, glaucoma ad angolo chiuso) deriva dal blocco del flusso di umor acqueo nella camera anteriore ed è un'emergenza medica.

### **Evidenze disponibili**

Per il trattamento del glaucoma si impiegano farmaci che riducono la pressione intraoculare e che possono avere vari meccanismi d'azione. Betabloccanti topici o analoghi delle prostaglandine sono di solito i farmaci di prima scelta. Per controllare la pressione intraoculare può essere necessario combinare questi farmaci o aggiungerne altri, come per esempio miotici, simpaticomimetici e inibitori dell'anidrasi carbonica. La dorzolamide e la più recente brinzolamide sono inibitori topici dell'anidrasi carbonica. Sono registrati per l'utilizzo in pazienti resistenti o con controindicazione ai betabloccanti. Possono essere utilizzati da soli o in aggiunta a betabloccanti topici. Latanoprost e travoprost sono analoghi delle prostaglandine che aumentano il deflusso uveo-sclerale. Di recente è stato introdotto anche il bimatoprost. Sono usati per ridurre la pressione intraoculare in caso di ipertensione oculare o glaucoma ad angolo aperto. La brimonidina è un agonista selettivo alfa 2 adrenergico registrato per l'abbassamento della pressione intraoculare nel glaucoma ad angolo aperto e nell'ipertono oculare in pazienti per i quali i betabloccanti sono controindicati; può essere utilizzata anche in associazione quando il betabloccante da solo non consente di raggiungere un'adeguata pressione intraoculare. L'apraclonidina è un altro agonista alfa 2 adrenergico. La moderna strategia della terapia del glaucoma cronico semplice ad angolo aperto, come suggerita dall'European Glaucoma Society (EGS), prevede l'impiego di un farmaco in monoterapia per il raggiungimento della target pressure individuata per ciascun paziente. Se il primo farmaco usato non è efficace nel ridurre la pressione intraoculare o se non è tollerato, si sostituisce con un altro farmaco. Se invece il primo farmaco è ben tollerato ed efficace, ma non sufficiente a raggiungere la target pressure, le linee guida prevedono l'aggiunta di un altro farmaco a quello in uso. Questi concetti sono ribaditi anche nelle linee guida dell'American Academy of Ophthalmology. Inoltre, nel proseguimento con la terapia, in caso di progressione dei danni al nervo ottico e al campo visivo, la target pressure dovrebbe essere rivalutata; ulteriori aggiustamenti della target pressure potrebbero essere presi in considerazione se il paziente è rimasto stabile per almeno cinque anni o in presenza di effetti collaterali.

Una revisione sistematica e 2 studi randomizzati successivi hanno trovato prove limitate che in soggetti con glaucoma primario ad angolo aperto o ipertensione oculare il trattamento medico con farmaci per uso topico riduce la pressione intraoculare rispetto a placebo od osservazione clinica. La revisione e uno degli studi non hanno rilevato differenze significative fra trattamento medico e placebo in termini di alterazioni del campo visivo a 1-3 anni di follow up, mentre l'altro

studio ha riportato che in soggetti con ipertensione oculare ma senza segni di glaucoma il trattamento medico riduce il rischio a 5 anni di sviluppare un glaucoma primario ad angolo aperto rispetto alla sola osservazione clinica.

### **Particolari avvertenze**

L'assorbimento sistemico degli inibitori dell'anidraasi carbonica (dorzolamide e brinzolamide) può in rari casi dare **effetti indesiderati** di tipo sulfamidico; se gravi, tali effetti possono richiedere la sospensione del trattamento. I pazienti in terapia con latanoprost, travoprost e bimatoprost devono essere controllati per verificare la comparsa di alterazioni della colorazione dell'occhio, dato che queste sostanze possono incrementare la pigmentazione (bruna) dell'iride; è richiesta particolare attenzione negli occhi con iridi di colore disomogeneo e in caso di trattamento in un occhio solo.

### **Bibliografia**

1. Glaucoma Panel, Preferred Practice Patterns Committee. Primary open-angle glaucoma. American Academy of Ophthalmology (AAO); 2005.
2. Kamal D, Garway-Heath D, Ruben S, et al. Results of the betaxolol versus placebo treatment trial in ocular hypertension. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2003;241:196-203.
3. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a onset randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the of primary openangle glaucoma. Arch Ophthalmol 2002;120:701-13.
4. Rossetti L, Marchetti I, Orzalesi N, Scorpiglione N, Torri V, Liberati A. Randomized clinical trials on medical treatment of glaucoma: are they appropriate to guide clinical practice? Arch Ophthalmol 1993;111:96-103.

Last update 17 febbraio 2011



## Nota 79

Teriparatide - Ranelato di Stronzio - Raloxifene - OrmonePartiroideo - Bezedoxifene - A. Risedronico - A. Ibandronico - A. Alendronico + Vit. D3 - A. Alendronico
--

- **Determinazione 7 giugno 2011 (GU 15 giugno 2011, n. 137): modifiche alla nota AIFA 79 di cui alla determinazione del 16 luglio 2009.**

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 (o < -5 per ultrasuoni falangi)

- soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno < -3 (o < - 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 45 anni di età
- terapia cortisonica cronica

ac. alendronico, ac. alendronico + vitamina D3, ac. risedronico, ac. ibandronico,, raloxifene, bazedoxifene, 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 tre volte (per un totale complessivo di 24 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano

## **teriparatide, ormone paratiroideo**

- 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 tre volte (per un totale complessivo di 24 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano

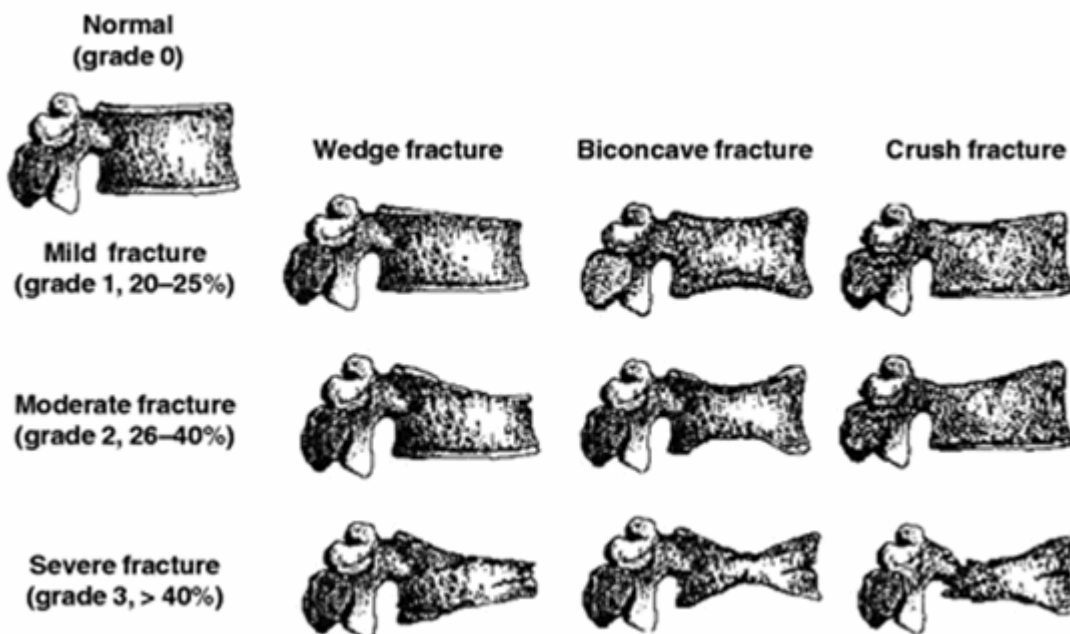
## **teriparatide**

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 favorenti 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 una 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 farmaco-economia. 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 SSN 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 efficace 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 minor 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%: <-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 dei seguenti schemi:



### 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), compresa 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 documentata solo per alcuni farmaci. Va ricordato che in soggetti anziani per la prevenzione delle fratture di femore 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 questa associazione in soggetti non vitamina D- carenti, non dimostra alcun vantaggio rispetto alla formulazione standard. Nel maschio l'efficacia terapeutica è stata valutata in trials controllati e randomizzati per alendronato e risedronato ai quali pertanto si riferisce la nota. Il numero dei

pazienti del trials 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 bisfosfonati 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 e l'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 bisfosfonati sulle fratture e sulla densità minerale ossea sono più evidenti in uomini ultra-cinquantenni ed in donne in post-menopausa. In un recente studio 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 SSN per questa patologia.

### **Particolari avvertenze**

Alendronato, risedronato e ibandronato appartengono alla classe dei bisfosfonati. 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 gastroesofageo 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 bisfosfonati 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 bisfosfonati una rigida ed attenta igiene orale e profilassi antibiotica in caso di interventi dentari cruenti (estrazioni, impianti, ecc). E' preferibile effettuare interventi di igiene dentaria (granulomi, infezioni, ecc) prima di avviare terapia con bisfosfonati. Inoltre, 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 alla 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-estrogenico su osso (riduzione del turnover) 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 cardio-vascolare, 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.

## **Bibliografia**

1. Adachi JD et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and fracture in patients on glucocorticoids. *Arthritis and Rheum* 2001;44:202-11.
2. Adami S, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2009 Feb;20:239-44. Epub 2008 Jun 13.
3. Adami S et al. Fracture Incidence and Characterization in Patients on Osteoporosis Treatment: The ICARO Study *J Bone Min Res* 2006;21:1565-1570.
4. 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; 19:1241-49
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, Rogers LF, Delmas PD, Genant HK. 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 SI 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. 102:433-441.
23. Saag KG, et al . Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007 Nov 15;357(20):2028-39
24. Società Italiana di Reumatologia et al. Linee Guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. Sinossi. Edimes, Pavia, 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. consultabile on-line su: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124165.htm> (ultimo accesso 07 marzo 2012)

# Nota 82

Zafirlukast - Montelukast

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  $\beta$ -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  $\beta$ -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 ( $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -2 stimolanti a breve o lunga durata d’azione o ai cromoni.

## 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;

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. Jicts H, et al.



## Nota 83

Carbomer

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**

La terapia della malattia di Sjögren o fenomeno di Sjögren (*sindrome secca* in corso di patologia autoimmune) è attualmente solo sintomatica ed è diretta alla riduzione delle manifestazioni di insufficienza esocrina. La correzione della secchezza oculare può essere effettuata con sostanze di natura diversa, per le quali esista una dimostrazione clinica di efficacia.

### 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 xeroftalmia di pazienti affetti da malattia di Sjögren.

### 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

Valaciclovir - Famciclovir

Brivudina - Aciclovir

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 posterpetica.

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.

### **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 JI, et al. Recent advances in varicella zoster virus infection. *Ann Intern Med* 1999; 130: 922-32.
4. Degreeef 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.

## Nota 85

Rivastigmina - Memantina

Galantamina - Donepezil

*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 responder 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 terapia 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.

- a. 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.
- b. 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).

## 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](http://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](http://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

Oxibutinina

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.

## 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

Corticosteroidi, preparati dermatologici
--

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 acetonide, betametasone benzoato e valerato), potenti o di classe III (ad es. diflucortolone valerato, betametasone 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 indichino 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 topici 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.

### **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

Prometazina - Oxatomide - Mizolastina - Loratidina - Levocetirizina - Ketotifene - Fexofenadina - Ebastina - Desloratidina - Cetirizina - Acrivastatina
--

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 riclassificata 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.

### **Bibliografia**

1. Abdelaziz M, et al. Effect of fexofenadine on eosinophil induced changes in epithelial permeability and cytochine 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. In: Church M, Rihouz 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 care 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

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  $\mu$  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).

### **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.

# Nota 91

Febuxostat

**Determinazione 2 novembre 2010 (GU 12 novembre 2010, n. 265): Modifiche, relative all'inserimento della Nota 91, alla determinazione 4 gennaio 2007 : "Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci".**

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

- Trattamento dell'iperuricemia cronica con anamnesi o presenza di tofi e/o di artrite gottosa in soggetti che non siano adeguatamente controllati con allopurinolo o siano ad esso intolleranti.

## **Background**

Allopurinolo è il farmaco di scelta per il trattamento delle principali manifestazioni cliniche dell'iperuricemia cronica con deposito di cristalli di acido urico/urato a livello articolare, nel tessuto sottocutaneo (tofi) o a livello renale. La dose media giornaliera di allopurinolo è di 300 mg al giorno; quando i valori elevati di uricemia rendono necessarie dosi maggiori, il medico può aumentare la dose fino ad un massimo di 800 mg suddivisa in 2-3 somministrazioni giornaliere dopo i pasti. Nei soggetti nei quali l'allopurinolo sia controindicato (ipersensibilità nota) o che non siano adeguatamente controllati con allopurinolo o che siano intolleranti ad esso, può essere utilizzato il febuxostat, un inibitore selettivo non purinico della xantina-ossidasi. L'intolleranza all'allopurinolo è definita come la presenza di eventi avversi la cui severità è tale da richiedere l'interruzione del trattamento ovvero da impedirne l'aumento del dosaggio fino al conseguimento del dosaggio giornaliero ottimale. Febuxostat non è indicato per il trattamento dell'iperuricemia asintomatica.

## **Evidenze disponibili**

Negli studi clinici presentati per l'autorizzazione all'immissione in commercio, febuxostat appare essere un farmaco ugualmente o maggiormente efficace<sup>(1)</sup> rispetto ad una dose fissa di 300 mg di allopurinolo. E' stato dimostrato che è più efficace di una dose fissa di 300 mg di allopurinolo nel ridurre il tasso di acido urico nel sangue, durante il trattamento a breve ed a lungo termine; gli accessi di gotta sono stati riportati in percentuale simile sia in corso di trattamento sia dopo la sospensione; non è stata dimostrata una differenza significativa nella percentuale di riduzione della area interessata da tofi o nella riduzione del loro numero. L'incidenza di eventi avversi è stata riportata come simile rispetto al comparatore allopurinolo, e con un tasso di interruzione del trattamento superiore solo nel caso di dosaggio di 120 mg di febuxostat. Gli eventi avversi più frequentemente riportati in letteratura sono nausea, artralgia, rash ed elevazione degli enzimi epatici. Non sono stati effettuati studi che abbiano confrontato il febuxostat con dosaggi superiori a 300 mg di allopurinolo. Non sono disponibili dati sufficienti sull'utilizzo nei casi di compromissione grave del fegato o del rene; ciononostante, si ritiene che questo farmaco possa essere gravato da maggior rischio di alcuni effetti indesiderati a carico del cuore e dei vasi sanguigni, in particolare nei pazienti con pregressi problemi cardiaci. Uno studio più recente<sup>(2)</sup>, estensione a tre anni di quello già citato, conferma i dati già riportati, con un totale di eventi avversi seri del 11% (Febuxostat 80 mg), 9% (Febuxostat 120 mg), e 12% (Allopurinolo). Problemi

cardiaci sono riportati in 46 casi (per 1480 pz/anno) per Febuxostat 80mg verso 5 casi per Allopurinolo (173 pz/anno). Risultati di non inferiorità in termini di efficacia verso allopurinolo sono stati riportati in un altro studio<sup>(3)</sup>, effettuato dallo stesso gruppo di ricercatori degli studi già citati in precedenza ed in altri lavori<sup>(4)</sup>. Vi è attesa di dati più consistenti nell'uso a lungo termine e su casistiche differenti e più ampie per una più completa valutazione della safety.

### **Particolari avvertenze**

In via principale, il trattamento con febuxostat non è raccomandato nei pazienti con cardiopatia ischemica o con scompenso cardiaco congestizio. Per tutte le altre informazioni per l'uso efficace e sicuro di febuxostat si veda il Riassunto delle caratteristiche del prodotto autorizzato.

### **Bibliografia**

1. Michael A. Becker, M.D., H. Ralph Schumacher, Jr., M.D., Robert L. Wortmann, M.D., Patricia A. MacDonald, B.S.N., N.P., Denise Eustace, B.A., William A. Palo, M.S., Janet Streit, M.S., and Nancy Joseph-Ridge, M.D.: Febuxostat Compared with Allopurinol in Patients with Hyperuricemia and Gout. *N Engl J Med* 2005;353:2450-61.
2. Becker MA, Schumacher HR, Macdonald PA, Lloyd E, Lademacher C Clinical Efficacy and Safety of Successful Longterm Urate Lowering with Febuxostat or Allopurinol in Subjects with Gout. *The Journal of Rheumatology* 2009 Mar 13
3. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Streit J, Lademacher C, Joseph-Ridge N Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis and Rheumatism* 2008 Nov 15;59(11):1540-8
4. Ernst ME, Fravel MA: Febuxostat: a selective xanthine-oxidase/xanthine-dehydrogenase inhibitor for the management of hyperuricemia in adults with gout. *Clin Ther.* 2009 Nov;31(11):2503-18.

Last update 20 giugno 2011

# Nota 92

Benzilpenicillina benzatinica

Determinazione n. 1067 del 24/05/2012 (GU n. 128 del 04/06/2012).

*La prescrizione e la dispensazione a carico del SSN, da parte di centri specializzati, Universitari e delle aziende sanitarie, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:*

1. *Profilassi della malattia reumatica in soggetti con infezioni delle prime vie respiratorie sostenute da streptococchi del gruppo A. Profilassi delle recidive della malattia reumatica*
2. *Sifilide.*

## Background

### 1. Malattia Reumatica

La malattia reumatica (MR) è una malattia infiammatoria acuta multisistemica che si manifesta circa 1-5 settimane dopo un'infezione, generalmente una faringite, sostenuta dallo Streptococco  $\beta$ -emolitico di gruppo A (*Streptococcus pyogenes*). La principale complicanza è legata all'eventuale interessamento cardiaco che si verifica in circa il 30-80% dei soggetti con MR; inoltre circa il 60% delle persone non trattate sviluppa una grave malattia cardiaca reumatica (Steer, 2009). La possibilità di prevenire il primo attacco di MR, o di impedirne le ricadute, ha rappresentato un enorme successo in termini di sanità pubblica, consentendo di ottenere, almeno nei paesi industrializzati, un rapido declino della MR fra il 1950 e il 1980. Attualmente l'incidenza riportata in letteratura varia tra 5 e 51/100.000 nella popolazione di età compresa tra i 5 e i 15 anni (Tibazarwa e coll., 2008); in Europa l'incidenza è inferiore, stimata tra 0.5-3/100.000 all'anno (Carapetis, 2005; Carapetis e coll., 2005), tuttavia sono saltuariamente riportati picchi di recrudescenza della malattia anche nelle regioni a più bassa endemia. Recentemente anche in Italia è stato riportato un incremento degli episodi di malattia reumatica (Breda e coll., 2011; Pastore, 2011).

#### **Indicazioni per l'uso della benzilpenicillina nella profilassi della malattia reumatica**

Per la profilassi primaria della malattia reumatica il trattamento antibiotico deve essere riservato ai soggetti in cui sia ragionevolmente certa un'infezione delle prime vie respiratorie sostenuta da *S. Pyogenes*, al fine di evitare l'uso inappropriato di antibiotici ed esporre i pazienti a rischi di tossicità in assenza di evidenti benefici. Date le difficoltà di porre la diagnosi esclusivamente su base clinica (Lin, 2003), e la non praticabilità di effettuare esami colturali a tappeto, la decisione di iniziare o meno la terapia antibiotica deve essere basata sul livello di probabilità di un'infezione da *S. pyogenes*. L'utilizzo dello score clinico di McIsaac (McIsaac e coll., 1998), associato al test antigenico rapido (RAD) o all'esame colturale, consente di guidare opportunamente il percorso diagnostico-terapeutico.



<b>Criteri di Mclsaac</b>	<b>Score</b>
Temperatura >38°C	1
Assenza di tosse	1
Adenopatia dolente laterocervicale anteriore	1
Tumefazione o essudato tonsillare	1
Età 3-14 anni	1
Età 15-44 anni	0
Età ≥45 anni	-1
<b>Totale</b>	<b>-1/5</b>

Il punteggio ottenuto non consente di per sé di porre la diagnosi, ma indica la probabilità che l'infezione sia sostenuta da *S. pyogenes*: tale evento è improbabile in caso di punteggio basso (0-1), mentre in caso di punteggio elevato (4-5) la diagnosi di faringotonsillite streptococcica è molto più probabile. La diagnosi (e quindi la decisione di iniziare la terapia antibiotica) dovrebbe essere basata sui seguenti elementi (*Linea Guida Regione Toscana 2007; Di Mario e coll., 2008*):

- score clinico di Mclsaac
- RAD in caso di score ≥2

In caso di RAD negativo, esame colturale di conferma nelle seguenti condizioni:

- score di Mclsaac= 3-4, se esiste un alto sospetto di infezione streptococcica (più stretto contatto con paziente infetto, o rash scarlattiniforme o periodo dell'anno con particolare frequenza di infezione streptococcica);
- score di Mclsaac =5

La profilassi antibiotica della malattia reumatica va riservata solo ai casi in cui l'infezione da *S. piogene* sia ragionevolmente certa (clinica + RAAD positivo, o clinica + esame colturale positivo o score di Mclsaac >5).

### ***Indicazioni per l'uso della benzatilpenicillina nella profilassi delle recidive della malattia reumatica***

La profilassi secondaria è volta prevenire le recidive di malattia reumatica. La diagnosi di MR, secondo i classici criteri di Jones (*Jones, 1944*), successivamente rivisitati (*Special writing group, 1992*), è basata sulla presenza di almeno 2 manifestazioni maggiori (cardite, artrite, interessamento cutaneo, corea minor) oppure una manifestazione maggiore più 2 minori (febbre, alterazioni ematochimiche, dolori articolari vaghi, isolamento dello streptococco nel tampone faringeo).

## **2.Sifilide**

La sifilide è una patologia sessualmente trasmessa causata da un batterio dell'ordine delle spirochete, il *Treponema Pallidum*. Dal punto di vista epidemiologico, negli ultimi anni nei paesi industrializzati (*Fenton e coll., 2008*) e anche in Italia, si è assistito ad una recrudescenza della sifilide in termini di aumentata prevalenza e incidenza rispetto al passato, come si può evincere

anche dal crescente numero di notifiche riportato dal Ministero della Salute e che hanno registrato, dal 1996 al 2009 un incremento dei casi notificati di circa il 150%. Inoltre deve essere specificato che la presenza di sifilide favorisce il diffondersi di altre patologie a trasmissione sessuale, tra cui l'infezione da HIV. L'infezione luetica aumenta la trasmissibilità dell'HIV e la suscettibilità a tale infezione, in quanto le lesioni ulcerative della sifilide primaria fungono da più facile e veloce porta di ingresso per il virus dell'HIV. Il trattamento efficace della sifilide rappresenta dunque una strategia prioritaria ai fini di ridurre il diffondersi dell'infezione da HIV (*Zetola e coll., 2007*). Alla luce di queste considerazioni epidemiologiche, si evince come il trattamento ottimale della sifilide rappresenti un obbligo inderogabile non solo per la tutela della salute delle singole persone colpite, ma anche un prioritario obiettivo di salute pubblica.

## **Evidenze disponibili**

### **1.Malattia Reumatica**

#### ***Profilassi primaria***

La profilassi primaria si basa sulla corretta identificazione e l'ottimale trattamento delle infezioni delle prime vie respiratorie sostenute da *Streptococcus piogenes*.

#### ***Profilassi secondaria***

La profilassi secondaria si basa sulla somministrazione periodica di benzilpenicillina i.m. ai soggetti che abbiano avuto un precedente episodio di MR, al fine di prevenire nuovi episodi di MR e ridurre le complicanze cardiache. Il regime con maggiori evidenze di risultato è a tutt'oggi l'utilizzo di benzilpenicillina per via i.m. (*Gerber e coll., 2009; Manyemba e coll., 2009*). Relativamente alla periodicità delle somministrazioni, è consigliato di ripetere la somministrazione ogni 4 settimane, perché l'intervallo di sole 3 settimane non ha mostrato alcun vantaggio ed è eventualmente consigliato solo nelle regioni ad elevata endemia (*Lue, 1986; Lue e coll., 1994*).

### **2.Sifilide**

Le principali Linee-guida (*French e coll., 2009; CDC MMWR, 2010; LG Italiane 2011*) considerano la Benzilpenicillina come trattamento di prima scelta, e regimi alternativi sono consigliati solo in casi di accertata allergia alle penicilline o perché i dati disponibili non sono sufficienti o perché il profilo di efficacia e tollerabilità non è ottimale. Inoltre, nei casi della sifilide congenita o della sifilide in gravidanza, la Benzilpenicillina è l'unico trattamento di provata efficacia, per cui, nei casi di allergia, si consiglia in primo luogo la desensibilizzazione alla penicillina per poi procedere al trattamento opportuno.

#### **Particolari avvertenze**

Il trattamento con benzilpenicillina può determinare un significativo rischio di manifestazioni allergiche di varia gravità (eruzioni cutanee maculopapulari, dermatite esfoliativa, orticaria, reazioni tipo malattia da siero con brividi, febbre, edema, artralgia e prostrazione; edema di Quincke; eccezionalmente shock anafilattico). Il medico prescrittore deve informare i pazienti circa la possibile comparsa di tali reazioni e circa le eventuali misure da adottare. La somministrazione di benzilpenicillina benzatica nella formulazione di siringhe preimpilate può

presentare difficoltà legate alla tendenza del farmaco ad addensarsi nella siringa; è pertanto essenziale seguire scrupolosamente le istruzioni relative alla modalità di somministrazione.

## Bibliografia

1. Breda L, Marzetti V, Gaspari S, et al. Population-Based Study of Incidence and Clinical Characteristics of Rheumatic Fever in Abruzzo, Central Italy, 2000-2009. *J Pediatr*. 2011 Nov 19.
2. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet*. 2005;366:155-68.
3. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet* 2005;5:685-694.
4. Center for Disease Control. Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines, 2010. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly report*. December 17,2010/vol 59/N° RR-12.
5. Di Mario S, Gagliotti C, Asciano M, Moro M per il Comitato Tecnico Scientifico Regionale dei Pediatri "Progetto PROBA-II Fase". La Faringotonsillite e l'otite media acuta in età pediatrica. La guida rapida sviluppata dalla Regione Emilia-Romagna. *Medico e Bambino* 2008;27:38-42. Fenton KA, Breban R, Vardavas R, et al. Infectious syphilis in high-income settings in the 21st century. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:244-53
6. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2009;119:1541-51.
7. Jones TD. The diagnosis of acute rheumatic fever. *JAMA* 1944;126:481-84.
8. Lin M.H., Fong W.K., Chang P.F., et al. Predictive value of clinical features in differentiating group A Beta hemolytic streptococcal pharyngitis in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36: 21-25.
9. Linea guida regionale della Regione Toscana, 2007. Faringotonsillite in età pediatrica. [http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana\\_dossier/doss153.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss153.htm)
10. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnosotico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Ottobre 2011.
11. Lue HC, Wu MH, Hsieh KH, et al. Rheumatic fever recurrences: controlled study of 3-week versus 4-week benzathine penicillin prevention programs. *J Pediatr*. 1986;108:299-304.
12. Lue HC, Wu MH, Wang JK, et al. Three- versus four-week administration of benzathine penicillin G: effects on incidence of streptococcal infections and recurrences of rheumatic fever. *Pediatrics*. 1996;97:984-8.
13. Manyemba J, Mayosi BM. Penicillin for secondary prevention of rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD002227.
14. Mclsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low MD. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ* 1998;158: 75-83.
15. Mclsaac W.J., Kellner J.D., Aufricht P., et al. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA* 2004;291:1587-1595.
16. Pastore S, De Cunto A, Benettoni A, et al. The resurgence of rheumatic fever in a developed country area: the role of echocardiography. *Rheumatology* 2011;50:396-400.
17. Steer AC, Carapetis JR. Prevention and treatment of rheumatic heart disease in the developing world. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6:689-98.
18. Tibazarwa KB, Volmink JA, Mayosi BM. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies. *Heart*. 2008;94:1534-40.
19. Zetola NM, Klausner JD. Syphilis and HIV infection: an update. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1222-8.