

### PREMESSA

Le Note per l'appropriatezza rappresentano ancora oggi uno dei terreni dove è stato maggiormente sperimentato il tentativo di far incontrare le scelte regolatorie con le prove di efficacia presenti in letteratura.

L'introduzione di questo strumento regolatorio risale al 1994 e coincide con un'importante ridefinizione dei medicinali ritenuti essenziali, e quindi rimborsabili, per il Servizio Sanitario nazionale. L'obiettivo originario era quello di definire, quando opportuno, alcuni ambiti di rimborsabilità nella medicina generale, senza per questo interferire con la libertà prescrittiva del singolo medico.

La necessità di uno strumento regolatorio di questo tipo risiede soprattutto nel cercare di rispondere ad una doppia esigenza: da una parte garantire l'accesso a tutti i farmaci ritenuti essenziali ed efficienti per le malattie croniche ed epidemiologicamente rilevanti e dall'altra governare le nuove indicazioni dei medicinali registrati per il mercato nazionale ed europeo ma che non sempre garantiscono un vantaggio terapeutico rispetto alle scelte di cura esistenti. Nel corso del tempo le Note hanno subito una evoluzione nei contenuti, nella forma e nelle finalità pur mantenendo sempre il principale obiettivo di riassumere e documentare un percorso di valutazione critica della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA. Ogni aggiornamento delle Note si arricchisce di tutti i commenti raccolti nel corso delle passate edizioni e tiene conto dei nuovi dati presenti nell'ambito della letteratura scientifica. Il processo continuo di revisione delle Note AIFA viene portato avanti in un'ottica di condivisione scientifica e culturale del sistema Note e con la finalità prima di recepire tutti i suggerimenti necessari ad evitare un ostacolo all'accesso alle terapie efficaci ed essenziali. In questo contesto le nuove Note per l'appropriatezza hanno raccolto molte delle indicazioni provenienti dalla medicina generale; in ogni caso le Note AIFA devono essere tenute in considerazione e osservate anche dai medici ospedalieri e specialisti.

### IL METODO ED IL PERCORSO

Sulla base dell'esperienza sviluppata nel corso delle precedenti tre edizioni delle Note, il metodo è stato ulteriormente arricchito inserendo alcuni passaggi che hanno l'obiettivo di rendere, per quanto possibile, ancora più trasparente il percorso utilizzato. La sottocommissione della CTS delegata all'aggiornamento delle Note per l'appropriatezza è stata affiancata da un gruppo di lavoro che ha permesso di analizzare tutti gli aspetti critici posti dall'applicazione delle Note. L'analisi delle criticità ha consentito di raccogliere in modo sistematico tutte le proposte di soluzioni e modifiche possibili e di fornire alla CTS un documento con la ricognizione di tutti i commenti legati ad ogni singola nota. Tale gruppo di lavoro è stato costituito da rappresentanti della medicina generale e della medicina ospedaliera oltre che da professionisti dei settori farmaceutici delle Regioni. I lavori di tale gruppo sono stati sintetizzati in un documento pubblicato sul Bollettino di Informazione sui Farmaci distribuito a tutti i medici e farmacisti italiani. Sulla base di questo primo passaggio è stata elaborata una proposta di revisione delle Note nella sua parte "normativa" (*executive summary*), che è stata presentata ufficialmente ai rappresentanti delle diverse categorie coinvolte (medici, farmacisti, produttori, distributori, servizi farmaceutici territoriali e regionali). I rilievi ed i commenti raccolti da quest'ultimo passaggio sono serviti per la stesura definitiva della parte normativa delle Note. A questo punto gli uffici hanno raccolto in un formato unico le motivazioni ed i criteri applicativi di ogni nota. Quest'ultimo elaborato ha tenuto conto anche dei diversi aggiornamenti bibliografici necessari per l'aggiornamento finale del documento. Nel testo viene riportata, in ordine alfabetico, la bibliografia di riferimento utilizzata dalla CTS nell'ambito della stesura delle Note. Il documento integrale, ratificato in via definitiva dalla CTS, è stato discusso ed approvato

sulla base anche di una valutazione generale di impatto del nuovo provvedimento nell'ambito del generale utilizzo dei medicinali.

#### LE NOVITÀ

Le principali novità che riguardano le nuove Note per l'appropriatezza possono essere riassunte secondo i seguenti punti:

- sono stati semplificati diversi percorsi prescrittivi soprattutto per quanto riguarda la prescrizione che origina in ambito specialistico e prosegue in un contesto di medicina generale;
- sono state riviste le indicazioni terapeutiche secondo uno schema più fedele a quanto riportato in scheda tecnica;
- le motivazioni ed i criteri applicativi sono stati organizzati secondo uno schema strutturato e unico che dovrebbe aiutare a seguire il ragionamento e la documentazione utilizzata per la stesura della nota stessa.

Uno dei maggiori contrasti provocati fino ad oggi dalle Note risiedeva nel fatto che queste venivano intese soprattutto come dei vincoli prescrittivi per la medicina generale e non per quella specialistica ed ospedaliera. Molte aree terapeutiche sono invece fortemente condizionate dall'induzione prescrittiva di tipo specialistico, ossia da una scelta del farmaco che nasce da una prescrizione specialistica e viene poi proseguita dal medico di medicina generale. Le nuove Note per l'appropriatezza hanno eliminato per alcuni farmaci l'obbligo di un passaggio specialistico (diagnosi e piano terapeutico), assicurando una gestione più complessiva del paziente. Rimangono comunque valide le avvertenze per un uso attento di farmaci che per i dosaggi più elevati possono esporre a particolari rischi.

#### LE NOTE AIFA 2006-2007

I criteri che hanno guidato la stesura delle Note si riferiscono in particolare ai seguenti casi:

- a. quando un farmaco è autorizzato per diverse indicazioni cliniche, di cui solo alcune per patologie rilevanti;
- b. quando il farmaco è finalizzato a prevenire un rischio che è significativo solo per uno o più gruppi di popolazione;
- c. quando il farmaco si presta non solo a usi di efficacia documentata, ma anche a usi impropri.

*In ogni caso il contenuto delle Note AIFA non modifica, né può modificare, le informazioni contenute nella scheda tecnica delle singole specialità medicinali. Inoltre, le Note AIFA non hanno valore retroattivo e quindi non incidono sui trattamenti iniziati precedentemente e fino al successivo controllo da parte del medico o della struttura specialistica.*

Ove viene specificato che la rimborsabilità dei medicinali inclusi nella nota è soggetta alla definizione di una diagnosi e di un piano terapeutico, si intende che quest'ultimo viene trasmesso in copia al medico di medicina generale e al settore farmaceutico della ASL di appartenenza del paziente. Ogni Nota è composta da una parte regolatoria (*executive summary*) che indica le limitazioni di prescrivibilità all'interno delle indicazioni registrate dei diversi farmaci coinvolti. A ciò si aggiunge una sezione che motiva le decisioni regolatorie commentando il contesto (*background*) e le prove di efficacia. E' stata introdotta una sezione per le particolari avvertenze che dovrebbero guidare l'applicazione della prescrizione appropriata di questi farmaci. Per ogni nota vi è una selezione delle più importanti referenze che hanno guidato il processo decisionale in ambito CTS.

\* le NOTE riportate di seguito sono aggiornate al 22 febbraio 2008

## NOTA 1 - La prescrizione a carico del SSN è limitata:

Alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore:

- in trattamento cronico con farmaci antiinfiammatori non steroidei
  - in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi
- purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio:
- storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante
  - concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici
  - età avanzata

Principi attivi: diclofenac/misoprostolo\*, esomeprazolo, lansoprazolo, misoprostolo, omeprazolo, pantoprazolo\*, rabeprazolo\*

\* le specialità contenenti Rabeprazolo non rientrano nelle indicazioni della Nota 1 secondo scheda tecnica. Per quanto riguarda Pantoprazolo solo le confezioni a basso dosaggio possono essere prescritte in Nota 1. 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 inoltre 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 (8.853 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 µg 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 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 una 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 alla endoscopia routinaria in uno studio clinico e prevenire una complicanza grave (emorragia, perforazione, ostruzione); 2) le dosi utilizzate con i farmaci di riferimento (400 µg/d per il misoprostolo e 300 mg/d per la ranitidina) sono probabilmente inadeguate; infine, 3) è mancata soprattutto una attenta considerazione alla presenza o meno nei pazienti trattati di una infezione da *Helicobacter 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 *Helicobacter 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 *Helicobacter pylori* e una storia di sanguinamento gastrico, l'eradicazione dell'infezione da *Helicobacter 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 6 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 *Helicobacter 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 pressochè 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.

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

#### Bibliografia

- 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.
- 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.
- Cullen D, et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with Omeprazole for Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug users. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 135-40.
- Daneshmend TK, et al. Abolition by Omeprazole of Aspirin-induced gastric mucosal injury in man. *Gut* 1990; 31: 514-7.
- Derry S, et al. Risk of gastrointestinal hemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000; 321: 1183-7.
- 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.
- Feldman M. Peptic ulcer disease. In: Dale DC, Federman DD eds. *Scientific American Medicine*, Section 4, Gastroenterology II, 2000: 2-3.
- Graham DY et al. Ulcer prevention in long-term users of Nonsteroidal Antinflammatory Drugs. *Arch Intern Med* 2002; 162: 169-75.
- 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. Graham DY. NSAIDS, *Helicobacter pylori* and Pandora Box. *N Engl J Med* 2002; 347: 2162-64.
- Hawkey CJ, et al. Omeprazole compared with Misoprostol for ulcers associated either Nonsteroidal AntiinflammatoryDrugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 727-34.
- 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.
- Kelly YP et al. Risk of aspirin – associated major upper gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered products. *Lancet* 1996; 348: 1413-6.
- 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.

- Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2037-46.
- 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.
- Wolfe MM et al. Gastrointestinal toxicity of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-99.
- 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.
- 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.
- Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Overutilization of proton pump inhibitors: a review of cost-effectiveness and risk (corrected). *Am J Gastroenterol*. 2009 Mar; 104:27-32
- Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104:728-38
- Schlansky B, Hwang JH. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy. *J Gastroenterol*. 2009;19:44-52
- Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin. The randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51 (3):256-60

## NOTA 2 - La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cirrosi biliare primitiva</li> <li>▪ Colangite sclerosante primitiva</li> <li>▪ Colestasi associata alla fibrosi cistica o intraepatica familiare</li> <li>▪ Calcolosi colesterinica</li> </ul> |
|--|

Principi attivi: acido chenourso-desossicolico, acido taurourso-desossicolico, acido ursodesossicolico

### 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. 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 quali-quantitative della funzione biliogenetica 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 ursodesossicolico 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 ursodesossicolico 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 ed in quelli con coliche ravvicinate o gravi per i quali è indicata la colecistectomia.

#### Bibliografia

- 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.
- Bellentani S, et al. Ursodiol in the long-term treatment of chronic hepatitis: a double-blind multicenter trial. *JHepatol* 1993; 19: 459-64.
- Beuers U, et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: potential mechanisms of action and therapeutic applications. *Hepatology* 1998; 28: 1449-53.
- Boucher E, et al. Interferon and ursodeoxycholic acid combined therapy in the treatment of chronic viral C hepatitis: results from a controlled clinical trial in 8 patients. *Hepatology* 1995; 21: 322-7.
- Colombo C, et al. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis : a double-blind, multicenter trial. *Hepatology* 1996; 23: 1484-90.
- Combes B, et al. The effect of ursodeoxycholic acid on the florid duct lesion of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999; 30: 602-5.
- Goulis J, et al. Randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid therapy in primary biliary cirrhosis: a meta analysis. *Lancet* 1999; 354: 1053-60.
- Lindor KD, Dickson ER. Management of primary biliary cirrhosis. In: Schiff's diseases of the liver. 8<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams et Wilkins 1999: Ch. 25.
- Lindor KD, et al. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 691-5.
- 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.
- Poupon R, et al. Combined analysis of randomized controlled trial of Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 884-90.
- Strasberg SM, et al. Cholecystolithiasis: lithotherapy for the 90s. *Hepatology* 1992; 16: 820-39.

**NOTA 4 - La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti con dolore grave e persistente dovuto alle seguenti patologie documentate dal quadro clinico e/o strumentale:**

- Nevralgia post-erpetica correlabile clinicamente e topograficamente ad infezione da Herpes Zoster
- Neuropatia associata a malattia neoplastica
- Dolore post-ictus o da lesione midollare
- Polineuropatie, multilineuropatie, mononeuropatie dolorose, limitatamente ai pazienti nei quali l'impiego degli antidepressivi triciclici (amitriptilina, clomipramina) e della carbamazepina sia controindicato o inefficace

Principi attivi : gabapentin\*, pregabalin\*

- Neuropatia diabetica

Principi attivi: duloxetina\*, gabapentin\*, pregabalin\*

\* l'impiego di questi farmaci non è assoggettato a NOTA limitativa a carico del SSN per le seguenti indicazioni autorizzate: trattamento della depressione per la duloxetina e della epilessia per gabapentin e pregabalin

#### Background

Il dolore neuropatico (o neurogeno) viene definito dall'*International Association for the Study of Pain* (IASP) come "dolore associato a lesione primaria o disfunzione del sistema nervoso". 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 ed anti-infiammatori 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'AlFA, i meccanismi che riproducono 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 anomalo 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 sintomatico e non causale. La relazione tra eziologia, patogenesi e sintomi del dolore neuropatico è complessa: in pazienti diversi lo stesso sintomo può essere provocato da più meccanismi contemporaneamente, soggetti a variazioni del 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.

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

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

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

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

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

- Sclerosi Multipla: diagnosi secondo i criteri internazionali;
- Dolore post-ictus: dato anamnestico di ictus cerebrali. Il dolore deve essere nel territorio del difetto sensitivo prodotto dall'ictus;
- Polineuropatie e poliradicoloneuropatie: esame obiettivo che documenti un difetto della sensibilità, l'abolizione /riduzione dei riflessi profondi  $\pm$  difetto di forza elementare con distribuzione simmetrica, distale agli arti. La diagnosi deve essere confermata da un esame elettroencefalografico. La diagnosi eziologica è fondata su 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 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. L'impiego di questi farmaci per le restanti indicazioni autorizzate (trattamento della depressione per la duloxetina e della epilessia per pregabalin e gabapentin) non è assoggettato a nota limitativa.

## Bibliografia

- Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin postamputation phantom limb pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 481-6.
- Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, Arcuri E, Yaya Tur R, Maltoni M, Visentin M, Gorni G, Martini C, Tirelli W, Barbieri M, De Conno F. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2909-17.
- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC et al. Advances in neuropathic pain. Diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524-34.
- Dworkin RH, Corbin AE, Young Jr JP et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia. *Neurology* 2003; 60: 1274-83.
- Freynhagen R, Krzysztof Strojek, T Griesing, Ed Whalenc, M Balkenohl. 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: 254-263.
- Gilron I, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1324-34.
- Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116:109-18.
- Hahn K, Arendt G, Braun JS, von Giesen HJ, Husstedt IW, Maschke M, Straube E, Schielke E. A placebo controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol* 2004; 251: 1260-6.
- Harden RN, Chronic Neuropathic Pain. Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *The Neurologist* 2005; 11: 111-22.
- Lesser H et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63: 2104-10.
- Levendoglu F, Ogun CO, Ozerbil O, Ogun TC, Ugurlu H. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 2004; 29: 743-51.
- Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1931-7.
- Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, Wernicke JF. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med.* 2005; 5: 346-56.
- Rice AS, Maton S. Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2001; 94: 215-24.
- Richter RW et al. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo controlled trial. *J. Pain* 2005; 6: 253-60.
- Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo controlled trial. *Pain* 2004; 110: 628-38
- Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 80: 1837-42.
- Sabatowski R et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with postherpetic neuralgia: results of a randomised, placebo controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109: 26-35.
- Serpell MG, for the Neuropathic Pain Study Group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002; 99: 557-66.
- Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromus disease* 2001; 3: 53-62.
- Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-64.
- P. Lora Aprile, et al. Documento SIMG di indirizzo sull'assistenza al paziente con dolore cronico non oncologico in Medicina Generale. Pacini Editore – Pisa, Luglio 2008
- Attal N, et al. EFNS Task Force. EFNS guideline on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006 Nov; 13:1153-69
- Multiple Sclerosis. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London (UK): National Institute for Clinical Excellence (NICE); 2004
- Dworkin RH et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003 Nov; 60:1524-34

- Robert H. et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations Pain. 2007 132:237-251

**NOTA 8 - 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

Principio attivo: levocarnitina

**Background**

La carnitina è un costituente essenziale dell'organismo e svolge un ruolo di rilievo nel metabolismo energetico a livello mitocondriale; il SSN 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 µmol/L nell'infanzia e di 54 µmol/L nell'età adulta; nella pratica clinica viene posta diagnosi di carenza primaria per livelli ematici inferiori a 2 µmol/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 g 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 queste sostanze 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**

- Bremer J. The role of carnitine in intracellular metabolism. J Clin Chem Clin Biochem 1990; 28: 297-301.
- 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.
- Eknoyan G et al. Practice recommendations for the use of L-carnitine in dialysis-related disorders. National Kidney Foundation. Carnitine Consensus Conference. Am J Kidney Dis 2003; 41: 868-76. Famularo G et al.

Carnitine deficiency: primary and secondary syndromes. In: De Simone C, Famularo G, eds. Carnitine today. Heidelberg: Springer-Verlag 1997: 119-61.

- Kletzmayer J et al. Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients. Kid Intern 1999; 55: S93-106.
- Labonia WD et al. L-Carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. Am J Kidney Dis 1995; 26: 757-64.
- Pons R et al. Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. J Clin Neurol 1995; 10: S8-21.

#### **NOTA 10 - La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti con:**

- Anemie megaloblastiche dovute a carenza di Vitamina B12 e/o di folati

Principi attivi: acido folico, cianocobalamina, idrossicobalamina

#### **Background**

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

#### **Evidenze disponibili**

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

#### **Particolari avvertenze**

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

#### **Bibliografia**

- Bender DA. Megaloblastic anaemia in vitamin B12 deficiency. Br J Nutr 2003; 89: 439-41.
- Chanarin I, R Deacon, M Lumb, J Perry. Cobalamin and folate: recent developments. J Clin Pathol 1992; 45: 277-83.
- Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. Blood 1998; 92: 1191-8.

#### **NOTA 11 - La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:**

- Recupero (rescue) dopo terapia con antagonisti dell'acido diidrofolic

Principio attivo: 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 gastro-intestinale.

## Evidenze disponibili

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

- a) nelle forme orali e nelle forme iniettabili per uso ospedaliero, per contrastare la tossicità a livello del midollo emopoietico, della mucosa gastrointestinale e della cute dopo somministrazione a scopo antitumorale del metotrexato, antagonista della diidrofolato reduttasi;
- b) nelle forme iniettabili per uso ospedaliero, in associazione a 5FU, per modularne l'efficacia terapeutica.

## Particolari avvertenze

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

## Bibliografia

- 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.
- Ferguson WS, Goorin AM. Current treatment of osteosarcoma. *Cancer Invest* 2001; 19: 292-315.
- Goorin A, Strother D, Poplack D, Letvak LA, George M, Link M. Safety and efficacy of l-leucovorin rescue following high-dose methotrexate for osteosarcoma. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24: 362-7.
- Jahnke K, Korfel A, Martus P, Weller M, Herringer U, Schmittel 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.
- Sobrero A, Frassinetti 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.

## NOTA 13 - La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:

- Dislipidemie familiari

Principi attivi: atorvastatina, bezafibrato, fenofibrato, fluvastatina, gemfibrozil, lovastatina, omega polienoici, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina/ezetimibe

- Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta:
  - in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore [rischio a 10 anni  $\geq$  20% in base alle Carte di Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità] (prevenzione primaria)
  - in soggetti con coronaropatia documentata o pregresso ictus o arteriopatia obliterante periferica o pregresso infarto o diabete (prevenzione secondaria)

Principi attivi: atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina/ezetimibe

- In soggetti con pregresso infarto del miocardio (prevenzione secondaria)

Principio attivo: omega polienoici

- Iperlipidemie non corrette dalla sola dieta:
  - indotte da farmaci (immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi)
  - in pazienti con insufficienza renale cronica

Principi attivi: atorvastatina, bezafibrato, fenofibrato, fluvastatina, gemfibrozil, lovastatina, omega polienoici, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina/ezetimibe

### Background

La corretta alimentazione rappresenta, assieme all'aumento dell'attività fisica ed alla sospensione del fumo, il primo provvedimento da attuare nel controllo del rischio cardiovascolare. Solo dopo tre mesi di dieta adeguatamente proposta al paziente ed eseguita in modo corretto, dopo aver escluso le cause di dislipidemia familiare o dovute ad altre patologie (ad esempio l'ipotiroidismo oppure patologie HIV correlate) si può valutare il Rischio Cardiovascolare Globale Assoluto (RCGA) e, se superiore al 20% a 10 anni, iniziare una terapia ipolipemizzante. Le correzioni delle abitudini alimentari, l'aumento dell'attività fisica insieme con la sospensione del fumo devono essere significativi, permanenti e mantenuti anche quando viene iniziata la terapia farmacologica.

L'ultima revisione della Nota 13 è stata caratterizzata dall'introduzione delle carte di rischio italiane prodotte dall'Istituto Superiore di Sanità all'interno del Progetto Cuore ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)). Nelle carte di rischio italiane si fa riferimento al RCGA stimato a 10 anni sia per gli uomini che per le donne per eventi fatali e non fatali riferibili a malattia cardiovascolare maggiore (in particolare infarto del miocardio sicuro e possibile, morte coronarica, morte improvvisa, ictus e interventi di rivascolarizzazione). A questo proposito è importante ricordare che il calcolo del RCGA per la rimborsabilità delle statine in prevenzione primaria si è basato fino al 2004 su differenti carte di rischio sviluppate su popolazioni statunitensi, carte che tendevano a sovrastimare il RCGA nella nostra popolazione.

### Dislipidemie familiari

Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica a carattere autosomico (recessivo, dominante o co-dominante a seconda della malattia) caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche del sangue e da una grave e precoce insorgenza di malattia coronarica. Le dislipidemie sono state finora distinte secondo la classificazione di Frederickson, basata sull'individuazione delle frazioni lipoproteiche aumentate. Questa classificazione è stata superata da una genotipica. Ad oggi non sono presenti criteri internazionali consolidati per la diagnosi molecolare di alcune delle forme familiari, pertanto vengono utilizzati algoritmi diagnostici che si basano sulla combinazione di criteri biochimici, clinici ed anamnestici.

Tra le forme familiari quelle che più frequentemente si associano a cardiopatia ischemica prematura sono l'ipercolesterolemia familiare, l'iperlipidemia familiare combinata e la disbetalipoproteinemia.

### Ipercolesterolemia familiare monogenica (prevalenza 1:500)

Malattia genetica in genere dovuta a mutazioni del gene che codifica il recettore delle LDL. Per la diagnosi di queste forme, le metodiche di biologia molecolare sono specifiche intorno all'80%, per cui ai

fini diagnostici esiste consenso internazionale sull'utilizzo di criteri biochimici, clinici ed anamnestici. I cardini di questi criteri, sostanzialmente condivisi da tutti gli algoritmi diagnostici proposti, includono:

- Colesterolemia LDL superiore a 200 mg/dl

più

- Trasmissione verticale della malattia, documentata dalla presenza di tale alterazione biochimica nei familiari del probando

(in questo caso l'indagine biomolecolare praticamente sempre conferma la diagnosi)

In assenza di informazioni sul profilo lipidico dei familiari il sospetto è molto forte se insieme alla colesterolemia LDL superiore a 200 mg/dl ci sono:

- Presenza di xantomatosi tendinea nel probando

oppure

- Un'anamnesi positiva nei familiari di I grado per cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni negli uomini, prima dei 60 nelle donne) o anche se presente grave ipercolesterolemia in bambini prepuberi

#### **Iperlipidemia combinata familiare (prevalenza 1:100)**

Espressione fenotipica collegata a molte variazioni genetiche (nello studio EUFAM se ne sono contate per 27 geni) con meccanismi fisiopatologici legati al metabolismo delle VLDL.

Eziologia non è stata ancora chiarita e i criteri diagnostici sui quali è presente un consenso sono:

- Colesterolemia LDL superiore a 160 mg/dl e/o trigliceridemia superiore a 200 mg/dl

più

- Documentazione nella stessa famiglia (I grado) di più casi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia (fenotipi multipli)

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

E' indispensabile per la validità della diagnosi di iperlipidemia combinata familiare:

- Escludere le famiglie in cui siano presenti unicamente ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia
- Escludere tutte le forme di iperlipidemie secondarie (da malattie endocrine, epato-biliari, renali, da farmaci)

#### **Disbetalipoproteinemia familiare**

Patologia molto rara che si manifesta nei soggetti portatori dell'isoforma apoE2 in modo omozigote <1:10.000. I criteri diagnostici includono:

- Valori di colesterolemia e trigliceridemia intorno ai 400 mg/dl per entrambi

più

- Presenza di banda larga (broad  $\beta$  alla elettroforesi)

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

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

#### **Avvertenza**

I centri specialisti, già identificati per le certificazioni, per le iperlipidemie possono fungere da supporto per la decisione diagnostica e per la soluzione di eventuali quesiti terapeutici.

### **Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta**

Nelle malattie cardiovascolari non è individuabile una causa unica. Sono noti diversi fattori che aumentano nella persona il rischio di sviluppare la malattia e predispongono l'organismo ad ammalarsi. I più importanti sono: abitudine al fumo di sigaretta, diabete, valori elevati della colesterolemia, valori elevati della pressione arteriosa, età e sesso e, inoltre, la scarsa attività fisica, l'obesità e la familiarità alla malattia. L'entità del rischio che ogni persona ha di sviluppare la malattia dipende dalla combinazione dei fattori di rischio o meglio dalla combinazione dei loro livelli; il fattore più importante è l'età, pertanto il rischio aumenta con l'avanzare dell'età, ma, attraverso un sano stile di vita, è possibile mantenerlo a un livello favorevole. La nuova Nota 13 stabilisce per il trattamento ipocolesterolemizzante non un valore soglia verticale ma un valore decisionale basato sul RCGA. Per convenzione internazionale è considerato a rischio elevato un paziente con rischio  $\geq 20\%$  a 10 anni. Le carte del Progetto Cuore non consentono la valutazione del rischio cardiovascolare per la popolazione con età superiore a 70 anni. Ciò anche in assenza di una serie di studi specificatamente dedicati a questa fascia di età. Per tale motivo si ritiene che in questi casi la valutazione del rischio debba essere lasciata alla valutazione del singolo medico che terrà conto delle comorbidità.

### **Iperlipidemie non corrette dalla sola dieta**

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte dei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC). La National Kidney Foundation, nello stabilire le Linee Guida per il trattamento dell'IRC, ritiene che l'incidenza di danno aterosclerotico in pazienti con IRC sia superiore a quella della popolazione generale. Per tale motivo richiede un accurato controllo dei fattori di rischio, tra cui la dislipidemia. Per pazienti adulti con IRC in stadio 5 (GRF < 15 ml/min o trattamento sostitutivo della funzione renale) il trattamento farmacologico delle dislipidemie è indicato, nel caso di insuccesso di dieta e cambiamento di abitudini di vita, per livelli di trigliceridi  $\geq 500$  mg/dL con fibrati, per livelli di LDL-C  $\geq 130$  mg/dL con statine a basse dosi e per livelli di LDL-C < 100 mg/dL, trigliceridi  $\geq 200$  mg/dL e colesterolo non HDL (tot C meno HDL-C)  $\geq 130$  mg/dL.

Le statine sembrano efficaci nella prevenzione di eventi vascolari in pazienti vasculopatici e con moderata IRC e sono in grado di rallentare la progressione della malattia renale. Viene raccomandata la riduzione del dosaggio in funzione del filtrato glomerulare.

Nei pazienti con infezione da HIV, a seguito dell'introduzione della HAART (terapia antiretrovirale di combinazione ad alta efficacia), è frequente l'insorgenza di dislipidemia indotta dai farmaci antiretrovirali che, nel tempo, può contribuire ad un aumento dell'incidenza di eventi cardio-vascolari, sviluppabili anche in giovane età. Da studi di coorte prospettici, se pur non tutti concordi, emerge un rischio relativo di eventi ischemici vascolari pari a circa 1.25 per anno con incremento progressivo e proporzionale alla durata di esposizione alla terapia antiretrovirale. La prevalenza di dislipidemia nei pazienti HIV positivi è variabile in rapporto al tipo di terapia antiretrovirale, comunque è intorno al 25% per la colesterolemia e oltre il 30% per l'ipertrigliceridemia. Alla luce di questi dati, nella pratica clinica l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con infezione da HIV in trattamento antiretrovirale si è reso necessario, laddove la riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare "modificabili" non si riveli sufficiente a mantenere i valori di colesterolemia e trigliceridemia entro i limiti consigliati dalla Carta del Rischio Cardiovascolare dell'ISS e laddove, per motivi clinici e/o virologici, non sia sostituibile la terapia antiretrovirale in atto.

### **Evidenze disponibili**

Vengono considerati a rischio elevato i soggetti che, in base alla combinazione dei 6 principali fattori (età, sesso, diabete, fumo, valori di pressione arteriosa e di colesterolemia), abbiano un rischio uguale o maggiore del 20% di sviluppare un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni. Tale rischio può essere stimato utilizzando la carta del rischio cardiovascolare elaborata dall'Istituto Superiore di Sanità. In alternativa è possibile utilizzare l'algoritmo elettronico cuore.exe dell'Istituto Superiore di Sanità,

scaricabile gratuitamente dal sito del Progetto Cuore, ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)). Tale algoritmo è puntuale e considera in aggiunta ai sei fattori della carta la HDL-colesterolemia e la terapia antipertensiva. Starà al giudizio del medico modulare verso il basso la stima del rischio nei pazienti ipercolesterolemici nei quali è già in atto un controllo farmacologico o non farmacologico di altri fattori di rischio (obesità, ipertensione, diabete). In tali casi, il medico potrà decidere quale o quali trattamenti farmacologici privilegiare, anche in base ai livelli dei diversi fattori considerati, non essendo proponibile assumere medicine per ognuno di essi.

#### Particolari avvertenze

L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale. Lo stesso, comunque, va inserito in un contesto più generale di controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attività fisica, etc.) La strategia terapeutica (incluso l'impiego delle statine) va definita, in prevenzione primaria, in base alla valutazione del rischio cardiovascolare globale e non di ogni singolo fattore di rischio, facendo riferimento alle Carte di Rischio Cardiovascolare elaborate dall'Istituto Superiore di Sanità all'interno del Progetto Cuore ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)). Le Carte del Rischio dell'ISS saranno sottoposte a continua verifica ed aggiornamento e sono collegate con un progetto di ricerca denominato RiACE (Rischio Assoluto Cardiovascolare-Epidemiologia) promosso e finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), per verificare nella pratica assistenziale della Medicina Generale la trasferibilità, l'applicabilità, i carichi assistenziali e gli esiti della prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria.

#### Bibliografia

- Anderson JW. Diet first, then medication for hypercholesterolemia. *JAMA*. 2003; 290: 531-3.
- Arner P. Is familial combined hyperlipidaemia a genetic disorder of adipose tissue? *Curr Opin Lipidol*. 1997; 8: 89-94.
- Austin MA, Brunzell JD, Fitch WL, Krauss RM. Inheritance of low density lipoprotein subclass patterns in familial combined hyperlipidemia. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 520-30.
- Austin MA, Horowitz H, Wijsman E, Krauss RM, Brunzell J. Bimodality of plasma apolipoprotein B levels in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1992; 92: 67-77.
- Babirak SP, Brown BG, Brunzell JD. Familial combined hyperlipidemia and abnormal lipoprotein lipase. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1176-83.
- Brunzell JD, Albers JJ, Chait A, Grundy SM, Groszek E, McDonald GB. Plasma lipoproteins in familial combined hyperlipidemia and monogenic familial hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 1983; 24: 147-155. Cullen P, Farren B, Scott J, Farrall M. Complex segregation analysis provides evidence for a major gene acting on serum triglyceride levels in 55 British families with familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1233-49.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro, DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Krueyer W, Gotto AM Jr, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
- GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico). Dietary supplementation with n-3polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
- Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973; 52: 1544-68.
- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.

- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- Il Progetto CUORE – Studi longitudinali. *Ital Heart J* 2004; 5: 94S-101S.
- Kissebah AH, Alfarsi S, Evans DJ. Low density lipoprotein metabolism in familial combined hyperlipidemia: mechanism of the multiple lipoprotein phenotypic expression. *Arteriosclerosis* 1984; 4: 614-24.
- Palmieri L, Donfrancesco C, Giampaoli S et al. Favorable cardiovascular risk profile and 10-year coronary heart disease incidence in women and men: results from the Progetto CUORE. *Europ J Cardio Prev* 2006; 13: 562-70.
- Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D et al. per il Gruppo di ricerca del Progetto CUORE. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: il punteggio individuale del Progetto CUORE. *Ann Ist Sup Sanità* 2004; 40.
- Ferrario M, Chiodini P, Chambless LE et al. for the CUORE Project Research Group. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation. *Int J Epidemiol* 2005; 19: 1-9.
- Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A, for the OASIS Registry Investigators. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014-9.
- National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. NIH Publication No. 02-5215 September 2002; VII-1.
- National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. NIH Publication No. 02-5215 September 2002; II-50.
- Pajukanta P, Terwilliger JD, Perola M, Hiekkalinna T, Nuotio I, Ellonen P, Parkkonen M, Hartiala J, Ylitalo K, Pihlajamäki J, Porkka K, Laakso M, Viikari J, Ehnholm C, Taskinen MR, Peltonen L. Genomewide scan for familial combined hyperlipidemia genes in Finnish families, suggesting multiple susceptibility loci influencing triglyceride, cholesterol, and apolipoprotein B levels. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1453-63.
- Porkka KV, Nuotio I, Pajukanta P, Ehnholm C, Suurinkeroinen L, Syvanne M, Lehtimäki T, Lahdenkari AT, Lahdenpera S, Ylitalo K, Antikainen M, Perola M, Raitakari OT, Kovanen P, Viikari JS, Peltonen L, Taskinen MR. Phenotype expression in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1997; 133: 245-53.
- Prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari. *Bollettino di Informazione sui Farmaci* 2004; 1: 19-23. Rubins HB, Rubins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Witt TJ, Wittes J, for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-8.
- Giampaoli S, Palmieri L, Panico S et al. Favorable cardiovascular risk profile (Low Risk) and 10-year stroke incidence in women and men: findings on 12 Italian population samples. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 893-902.
- Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, Cobbe S, Hawkins CM, Keech A, Packard C, Simes J, Byington R, Furberg CD, for the Prospective Pravastatin Pooling Project Investigators Group. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 2000; 102: 1893-900.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
- Sever PS et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
- Suviolahti E, Lijla HE, Pajukanta P. Unraveling the complex genetics of familial combined hyperlipidemia. *Ann Med* 2006; 385: 337-51.

- Venkatesan S, Cullen P, Pacy P, Halliday D, Scott J. Stable isotopes show a direct relation between VLDL apoB overproduction and serum triglyceride levels and indicate a metabolically and biochemically coherent basis for familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1110–18.

**Nota 15 - 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 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-disperione), non responsiva a un trattamento diuretico appropriato, specie se associata ad ipoalbuminemia ed in particolare a segni clinici di ipovolemia

Principio attivo: albumina umana

**Background**

Il trattamento con albumina ha indicazioni non frequenti ed è spesso soggetto ad uso incongruo, sia in ospedale sia nella pratica extraospedaliera. Come documentato dalle evidenze riportate nel testo che segue, l'ipoalbuminemia di per sé non è un'indicazione all'infusione di albumina. L'uso di albumina o di altri colloidi in pazienti in condizioni critiche associate o no a ipovolemia non è 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 3 metaanalisi 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 metaanalisi 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 metaanalisi non mostrano evidenze tali per cui l'albumina, nella stessa tipologia di pazienti, possa ridurre la mortalità: secondo questo aggiornamento, nei pazienti con ustioni è confermato che l'uso di albumina possa aumentare il rischio di morte, mentre nei pazienti con ipovolemia o con ipoalbuminemia il rischio aumenta ma non è statisticamente significativo (RR = 1,01; IC 95%: 0,92 – 1,10 per gli ipovolemici e RR = 1,38; IC 95%: 0,94 – 2,03 per i pazienti con ipoalbuminemia). I risultati della prima di queste due meta-analisi 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 meta-analisi 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 colloidi. Anche una recente metanalisi non ha evidenziato un minor rischio di morte associato all'uso di colloidi 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 meta-analisi 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 meta-analisi 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 (p. 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 protocol, senza indicazione di withdrawal o cambiamenti di gruppo; non cecità e non indicazione di cecità degli sperimentatori che hanno condotto le analisi suggeriscono di attendere altri *trial*. Una 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 SSN per altre indicazioni autorizzate.

#### Bibliografia

- Choi PT et al. Crystalloids vs colloid in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999; 27: 200-10. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trial. *BMJ* 1998; 317: 235-40.

- Gentilini P et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol* 1999; 30: 639-45.
- Gines A et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated with paracentesis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1002-10.
- Gines P et al. Ascites, hepatorenal syndrome, and spontaneous bacterial peritonitis: prevention and treatment. In McDonald J, et al. Evidence-based gastroenterology and hepatology. BMJ Publ Group, eds 1999: 427-42.
- Gines P, et al. Renal complications of liver disease. In: Schiff's diseases of the liver, 8th ed. Lippincott Williams et Wilkins 1999.
- Robert I, Alderson P, Bunn F, Chinnoch P, Ker K, Schierhout G. Colloid versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. In: The Cochrane Library, issue 4. Oxford: Update Software, 2004.
- Romanelli RG et al. Long term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. *World J Gastroenterol* 2006;12:403-7.
- Runyon BA. AASLD Practice Guidelines. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 264-72.
- SAFE Study Investigators. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ* 2006; 333: 1044-46.
- Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomized trials. *BMJ* 1998; 316: 961-4.
- Sola-Vera J et al. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2003; 37: 1147-53.
- Sort P et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-9.
- The Albumin Reviewers (Alderson P et al). Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, issue 4. Oxford: Update Software, 2004.
- University Hospital Consortium Guidelines. Technology Assessment: albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. UHC Publications, Update May 2000, Oak Brook Illinois: 35-9.
- Vermeulen LC et al. A paradigm for consensus. The University Hospital Consortium Guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid and crystalloid solutions. *Arch Intern Med* 1995; 155: 373-9.
- Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 135: 149-64.
- Woodman R. Doctors advised to take special care with human albumin. *BMJ* 1999; 318: 1643.

**NOTA 28 - 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 neoplasie maligne e da AIDS in fase avanzata

Principi attivi: medrossi-progesterone, megestrolo

**Background**

I progestinici megestrolo acetato, medrossiprogestosterone 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 medrossiprogestosterone 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 SSN. 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 medrossiprogestosterone acetato per via orale.

### Evidenze disponibili

Megestrol acetato e medrossiprogesterone acetato per via orale trovano anche impiego, supportato in letteratura, nella cosiddetta sindrome anoressia/cachessia. Questa è caratterizzata da progressiva perdita di peso (>10% del peso ideale), anoressia, nausea cronica, malassorbimento, astenia, cambiamento dell'immagine corporea, impoverimento del *Performance Status*. Tale sindrome si rileva in pazienti affetti da neoplasia maligna in fase avanzata e da AIDS, fino all'80% in pazienti oncologici terminali, e rappresenta un importante fattore prognostico negativo. 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 megestrol 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 500-1.000 mg/die e di megestrol 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.

### Bibliografia

- Loprinzi CL et al. Body-composition changes in patients who gain weight while receiving megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1993; 11 :152-4.
- McMillan DC et al. A prospective randomised study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. *Br J Cancer* 1999; 79: 495-500.
- Nasr SZ et al. Treatment of anorexia and weight loss megestrol acetate in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmol* 1999; 28: 380-2.
- Nemecek PM et al. Treatment guidelines for HIV-associated wasting. *Proc Mayo Clin* 2000; 75: 386-94.
- Simons JP et al. The effect of medroxyprogesterone acetate on appetite, weight loss and quality of life in advanced stage non-hormone-sensitive cancer. A placebo controlled multicenter study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1077-84.
- Tehekmeydan NS et al. Megestrol acetate in cancer anorexia and weight loss. *Cancer* 1992; 5: 1268-74.
- Von Roenn JH et al. Megestrol acetate in patients with AIDS-related cachexia. *Ann Int Med* 1994; 6: 693-9.

**NOTA 31 - La prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente condizione:**

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tosse persistente non produttiva nelle gravi pneumopatie croniche e nelle neoplasie polmonari primitive o secondarie</li></ul> |
|--|

Principi attivi: diidrocodeina, diidrocodeina/acido benzoico, levodropropizina

### 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 dextrometorfano: 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 SSN per altre indicazioni autorizzate.

#### Bibliografia

- Banderali G, Riva E, Fiocchi A, Cordaro CI, Giovannini M. Efficacy and tolerability of levodropropizine and dropropizine in children with non-productive cough. J Intern Med Res 1995; 23:175-83.
- Catena E, Daffonchio L. Efficacy and tolerability of levodropropizine in adult patients with non-productive cough. Comparison with dextromethorphan. Pulm Pharmacol Ther 1997; 10: 89-96.
- Luporini G, Barni S, Marchi E 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 - La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:**

- Ipogonadismi maschili primitivi e secondari
- Pubertà ritardata

Principi attivi: metilttestosterone, testosterone

**NOTA 39 - La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie individuati, dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:**

#### Età evolutiva

- Bassa statura da deficit di GH definito dai seguenti parametri clinico-auxologici e di laboratorio:  
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 b

e

Parametri di laboratorio:

- a. risposta di GH < 10 µg/L a 2 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 2 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, limitatamente ai casi con diagnosi di deficienza dell'ormone della crescita, 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 -2DS (<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 e 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 proscrittore 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 proscrittore entro trenta giorni dal ricevimento della richiesta.

#### Età di transizione

- Viene definita età di transizione quella compresa tra il momento del raggiungimento della statura definitiva del soggetto trattato e l'età di 25 anni.
- Al raggiungimento della statura definitiva non è più indicata la terapia con GH nelle seguenti patologie:
- sindrome di Turner
  - insufficienza renale cronica
  - sindrome di Prader Willi
  - soggetti nati piccoli per età gestazionale (SGA)
- Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con GH può essere proseguita senza ulteriori rivalutazioni nelle seguenti patologie:
- deficit di GH causato da mutazione genetica documentata
  - panipopituitarismo con difetto di secrezione ormonale multiplo di almeno tre ormoni ipofisari
- Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con rGH negli altri soggetti con deficit di GH può essere proseguita solo se presentano dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH:
- risposta di GH < 6 µg/L dopo ipoglicemia insulinica (ITT)
- oppure
- risposta di GH < 19 µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina

#### Età adulta

- E' indicata la terapia con rGH in soggetti adulti, di età superiore a 25 anni, con livelli di GH allo stimolo con ipoglicemia insulinica <3µg/L o, in presenza di controindicazioni al test di ipoglicemia insulinica, con picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi, per:
  - a. ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni)
  - b. ipopituitarismo idiopatico, post traumatico, da neoplasie sellari e parasellari

Principio attivo: somatotropina

#### 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 farà 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 deve avvenire da parte dei Centri 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**

- Badaru A, Wilson DM. Alternatives to growth hormone stimulation testing in children. Trends Endocrinol Metab 2004;15:252-8.
- Cappa M, Loche S. Evaluation of growth disorders in the paediatric clinic. J Endocrinol Invest 2003;26:54-63.
- 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.
- 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.
- 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.
- Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. Lancet 2004;363:1977-87.
- 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. (JJP) 1999;25:159-169

- Hoffman DM, et al. Diagnosis of Growth hormone deficiency in adults. Lancet 1994; 344: 482-3.
- Lissett CA, et al. How many tests are required to diagnose growth hormone (GH) deficiency in adults. Clin Endocrinol 1999; 51: 551-7.
- 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.
- 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
- 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.
- 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.
- 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;151:589-96
- 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
- Cut-off limits of the 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, Prodam F, Bellone J, Bellone S, Gasco V, Baldelli R, Rovere S, Scheider 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
- Diagnosis of adult GH deficiency. Ghigo E, Aimaretti G, Corneli G. Growth Hormon IGF Res. 2008 Feb; 18(1):1-16. Epub 2007 Sep 4. Review.
- Human growth hormone for the treatment growth failure in children (review), National Institute of Clinical Excellence (NICE), Maggio 2002 (<http://www.nice.org.uk/Guidance/TA42#summary>)

**NOTA 40 - 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:**

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Acromegalia</li> <li>▪ Sindrome associata a tumori neuroendocrini</li> </ul> |
|---|

Principi attivi: lanreotide, octreotide

#### 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 locoregionali. 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 carcinomatoso metastatico e nel 50-85% degli affetti da neoplasie neuroendocrine insulari.

#### Bibliografia

- Lamberts S et al. Octreotide. N Engl J Med 1996;334:246-54.
- Moore D, Meads C, Roberts L, Song F. The effectiveness and cost-effectiveness of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly. 2001;81. Birmingham: University of Birmingham, Department of Public Health. <http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/wmhtac/pdf/Acromegaly.pdf> ultimo accesso verificato il 22/11/2006.
- Newman CB. Medical management of acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am 1999;28: 171-90.
- 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 - La prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente condizione:

- Morbo di Paget

Principio attivo: calcitonina

#### 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. Questa caratteristica è efficacemente sfruttata nel trattamento dei disordini ossei come la malattia 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.

#### Particolari avvertenze

La prescrizione della calcitonina non è rimborsata dal SSN per le altre indicazioni autorizzate.

#### Bibliografia

- Cranney A et al. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; 4.

- 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.
- 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.
- Mincey BA et al. Prevention and treatment of osteoporosis in women with breast cancer. Mayo Clin Proc 2000; 75: 821-9.
- Muff R et al. Formation of neutralizing antibodies during intranasal synthetic salmon calcitonin treatment of postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 1991; 1: 72-5.
- Sexton PM et al. Calcitonin. Curr Med Chem 1999; 6: 1067-93.

#### **NOTA 42 - la prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente condizione:**

- |                                  |
|----------------------------------|
| ▪ Trattamento del Morbo di Paget |
|----------------------------------|

Principio attivo: acido etidronico

- |  |
|--|
| ▪ Trattamento delle lesioni osteolitiche da metastasi ossee e del mieloma multiplo |
|--|

Principio attivo: 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 *endpoint* clinici.

#### **Particolari avvertenze**

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

#### **Bibliografia**

- Kyle R. The role of bisphosphonates in multiple myeloma. Ann Intern Med 2000;132:734
- Diel IJ, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. N Engl J Med 1998;339:357

- Mundy Gr, et al. Bisphosphonates as anticancer drugs. N Engl J Med 1998;339:398
- Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis. Scientific Advisory Board Osteoporosis Society of Canada. CMAJ 1996;155:1113.
- Djulbegovic B, Wheatley K, Ross J, Clark O, Bos G, Goldschmidt H, Cremer F, Alsina M, Glasmacher A. Bisphosphonates in multiple myeloma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002; 4.
- Ministero della Salute – AIFA. Analisi dei segnali: i bifosfonati. Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2006; 2: 9-81.
- Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. Am J Med. 2009 Feb;122:33-45
- 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. Available at: <http://www.fda.gov/CDER/drug/InfoSheets/HCP/bisphosphonatesHCP.htm>. Accessed June 6, 2008.

#### NOTA 48 - la prescrizione a carico del SSN è limitata ai seguenti periodi di trattamento ed alle seguenti condizioni:

- Durata di trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane):
  - ulcera duodenale o gastrica positive per *Helicobacter pylori* (Hp)
  - per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione
  - ulcera duodenale o gastrica Hp-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 Hp-negativa recidivante
  - malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante)

Principi attivi: cimetidina, esomeprazolo, famotidina, lansoprazolo, nizatidina, omeprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo, ranitidina, roxatidina

#### Background

L'ulcera duodenale è associata a infezione da Hp nel 90-95% dei casi e l'ulcera gastrica nel 75-85%. È stato dimostrato da numerosi *trial* randomizzati e da meta-analisi che l'eradicazione dell'infezione previene le recidive dell'ulcera, riducendole al 5-10% o meno.

L'eradicazione è efficace nei linfomi gastrici Hp 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'Hp 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 (es: valutazione non secondo intention to treat; ogni evidenza di vantaggio è azzerata se i dati sono reinterpretati correttamente). Nella 8° edizione di Clinical Evidence l'eradicazione dell'Hp 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'Hp nella MRGE solo nei soggetti che richiedano "profonda soppressione long-term della secrezione gastrica". Questa posizione sembra dettata dal timore che l'infezione da Hp associata ad acidosoppressione 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 Hp-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 Hp 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'Hp.

Se la malattia da reflusso gastroesofageo è associata a infezione da Hp, 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 (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

- Baldi F et al. Guidelines for the diagnostic and therapeutic management of patients with gastroesophageal reflux disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 107-12.
- Danesh J, Pounder RE. Eradication of *Helicobacter pylori* and non ulcer dyspepsia. *Lancet* 2000; 355: 766-7.
- Davey Smith G et al. Adverse socioeconomic conditions in childhood and cause specific adult mortality: prospective observational study. *BMJ* 1998; 316: 1631-5.
- De Boer WA, Tytgat GNJ. Regular review. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2000; 320: 31-4.
- Delaney B et al. *Helicobacter pylori* infection. In: Godlee F Ed. *Clinical Evidence*, 8° Edizione 2002, BMJ Publ. Group: 458-9.
- EUROGAST Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993; 341: 1359-62.
- Inadomi JM et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 1095-100.
- Katzka D. Gastro-esophageal reflux disease. In: Godlee F, 3 eds. *Clinical Evidence*. London: BMJ Publ Group, 2000: 225-35.
- Kuipers EJ et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996; 334: 1018-22.
- Lundell L et al. (the Nordic GERD Study Group). Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. *Gastroenterology* 1999; 11: 319-26.
- 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.
- Moayyedi P et al. *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 1120-6.

- 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
- Parsonnet J. Helicobacter pylori in the stomach – a paradox unmasked. N Engl J Med 1996; 335: 278-80.
- Peterson WL et al. Helicobacter pylori related disease. Guidelines for testing and treatment. Arch Intern Med 2000; 160: 1285-91.
- Schwizer W et al. Helicobacter pylori and symptomatic relapse of gastroesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. Lancet 2001; 357: 1738-42.

**NOTA 51 - 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

Principi attivi: buserelina, goserelina, leuprorelina, triptorelina

- Carcinoma della mammella

Principi attivi: goserelina, leuprorelina, triptorelina

- Endometriosi

Principi attivi: goserelina, leuprorelina, triptorelina

- Fibromi uterini non operabili

Principi attivi: goserelina, leuprorelina, triptorelina

- Pubertà precoce

Principi attivi: 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

Principi attivi: goserelina, leuprorelina, triptorelina

#### Background

Struttura: analoghi dello 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 dietilstibestrololo (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 busirelina 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 RH non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

### Bibliografia

- 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.
- Boepple PA et al. Impact of sex steroids and their suppression of on skeletal growth maturation. *Am J Physiol* 1988; 255:5 59-66.
- Cedar MI et al. Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist plus medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 641-5.
- Conn PM, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Ann Rev Med* 1994; 45: 391-405.
- Garcia-Giralt E et al. Phase II trial of decapeptyl (D-TRP-6), a potent luteinizing hormone-releasing hormone analogue in untreated advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 455-8.

- Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Wilson JD et al eds. Williams textbook of endocrinology. 9th ed. W. B. Saunders Company, 1998:1509-625.
- Harvey HA et al. Medical castration produced by the GnRH leuprolide to treat metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1985; 3: 1068-72.
- Jonat W. Luteinizing hormone-releasing hormone analogues – the rationale for adjuvant use in premenopausal women with early breast cancer. Br J Cancer 1998;78 (Suppl 4):S5-8.
- Kaisari AV et al. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostate cancer. Br J Urol 1991; 67: 502-8.
- Kienle E, Lubben G. Efficacy and safety of leuprorelin acetate depot for prostate cancer. The Gemen Leuprorelin Study Group. Urol Int 1996; 56 (Suppl 1): S23-30
- Maheux R. Treatment of uterine leiomyomata: past, present and future. Horm Res 1989; 32: 125-33.
- Marini L et al. Direct antiproliferative effect of triptorelin on human breast cancer cells. Anticancer Res 1994; 14:1881-5
- Meldrum DR et al. "Medina oophorectomy" using a long-acting GnRH agonist – a possible new approach to the treatment of endometriosis. J Clin Endocrinol Metab 1982; 54: 1081-3.
- Parmar H et al. Orchiectomy versus long-acting DTrp6LHRH in advanced prostatic cancer. Br J Urol 1987; 59: 248-54.
- Robustelli della Cuna FS, Robustelli della Cuna G. Ormoni antitumorali. In: Bonadonna G, Robustelli della Cuna G. Medicina Oncologica. 6° ed. 1999:633-58.
- Sylvester RJ et al. The importance of prognostic factors in the interpretation of two EORTC metastatic prostate cancer trial. European organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. Eur Urol 1998; 33: 134-43
- Taylor CW et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. J Clin Oncol 1998; 16: 994-9.
- The Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. N Engl J Med 1984; 311: 1281-6.
- Vogelzang NJ et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. Urology 1995; 46: 220-6.

**NOTA 55 - La prescrizione a carico del SSN degli antibiotici iniettabili per l'uso extra-ospedaliero, 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

Principi attivi: amikacina\*, ampicillina/sulbactam, cefepime\*, ceftazidima\*, gentamicina\*, mezlocillina\*, netilmicina\*, piperacillina\*, piperacillina/tazobactam\*, tobramicina

**Background**

Gli obiettivi della presente nota sono:

1. ottenere il successo terapeutico in caso di infezioni gravi in ambienti extraospedalieri, 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 od 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.

- a. Cefalosporine di III generazione (ceftazidima) e di IV generazione (cefepime)
- b. Aminopenicilline protette (ampicillina + sulbactam).
- c. Ureidopenicilline (mezlocillina e piperacillina).
- d. Ureidopenicilline protette (piperacillina-tazobactam).
- e. 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 amino glicosidi 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 - La prescrizione a carico del SSN è limitata al trattamento iniziato in ambito ospedaliero ed al successivo utilizzo in ambito territoriale da parte del medico di Medicina Generale per garantire la continuità terapeutica.**

Principi attivi: aztreonam, ertapenem, imipenem/cilastatina, meropenem, rifabutina, teicoplanina

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

### Background

Il problema dell'insorgenza di resistenza batterica è ormai considerato una vera emergenza sanitaria. In considerazione dell'ampio spettro d'azione di questi antibiotici, il loro impiego dovrebbe essere limitato ai casi d'infezione gravi e in assenza di alternative terapeutiche.

L'obiettivo della nota è di conservare a tali antibiotici, con una prescrizione inizialmente ospedaliera confortata da adeguate indagini microbiologiche, la loro pienezza di azione antibatterica, evitando il più possibile l'insorgenza di resistenze. Le motivazioni da cui ha origine la nota 56 si basano pertanto non solo sulla criticità d'uso clinico degli antimicrobici in essa compresi, ma anche su rilevanti aspetti medico-sociali a tutela della salute pubblica, per il costante aumento di resistenza verso gli antimicrobici, legato ad un impiego spesso indiscriminato e non selettivo. La Nota 56 garantisce di fatto la possibilità di proseguire, qualora necessario, a livello domiciliare ed a carico del Servizio Sanitario Nazionale, una terapia antimicrobica mirata e specifica prescritta in ambito ospedaliero, previa individuazione della patologia, assicurando in modo concreto la continuità assistenziale ospedale-territorio.

### Evidenze disponibili

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

1. farmaci a spettro antibatterico limitato (teicoplanina, rifabutina);
2. farmaci efficaci verso i soli gram-negativi "difficili", simili, nei riguardi di questi, alle cefalosporine di III e IV generazione (aztreonam);
3. carbapenemici (ertapenem, imipenem+cilastatina, meropenem) da riservare alla terapia mirata dei casi più critici.

### Particolari avvertenze

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

### Bibliografia

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

**NOTA 59 - La prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente indicazione:**

- Encefalopatia porto-sistemica in corso di cirrosi epatica

Principi attivi: lattitolo, lattulosio

## Background

Il lattulosio e il lattitolo sono disaccaridi semisintetici non assorbiti a livello gastroenterico. Producono diarrea osmotica con un basso pH fecale e prevengono la proliferazione della flora produttrice di ammonio, per cui risultano utili nel trattamento dell'encefalopatia porto sistemica. Tale patologia è rappresentata da un danno reversibile della funzione neurologica associata a disfunzione epatica. Nonostante la frequenza con cui tale condizione si manifesta, sono ancora poco chiari i meccanismi della patogenesi; sembra comunque che sia implicato un aumento della concentrazione di ammonio e che ci possa essere un ruolo di inibizione dei neurotrasmettitori attraverso i recettori dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA) a livello del sistema nervoso centrale (SNC) e modificazioni nei neurotrasmettitori centrali e aminoacidi circolanti. Le terapie ad oggi disponibili si basano su diverse ipotesi. Sono comunque presenti pochi studi dai quali derivare i dati di efficacia.

Nel 60-80% dei pazienti con encefalopatia epatica si riscontra un aumento dei livelli di ammonio e la terapia, volta alla riduzione dei livelli di ammonio circolante, porta ad una risoluzione dell'encefalopatia. Il razionale del trattamento a base di lattulosio e lattitolo è dovuto all'assenza di uno specifico enzima disaccaridasi sulla membrana dei microvilli degli enterociti nel piccolo intestino, permettendo così l'entrata dei disaccaridi nel colon. Qui il lattulosio e il lattitolo sono catabolizzati dalla flora batterica ad acidi grassi a catena corta, che abbassano il pH intorno a 5. La riduzione del pH favorisce la formazione dello ione ammonio  $\text{NH}_4^+$  da  $\text{NH}_3$ , ione non assorbibile, intrappolando  $\text{NH}_3$  nel colon e riducendo effettivamente la produzione di ammonio nel plasma. Vi sono comunque anche altri meccanismi coinvolti che sembrano contribuire all'efficacia clinica di lattulosio e lattitolo.

## Evidenze disponibili

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

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

## Particolari avvertenze

La terapia con disaccaridi semisintetici è generalmente ben tollerata; i principali effetti collaterali consistono in crampi, diarrea e flatulenza. La prescrizione non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

## Bibliografia

- Als-Nielsen, B, Gluud, L, Gluud, C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev 2004 Issue 2; 2: CD003044.

- Blanc, P, Daures, JP, Rouillon, JM, et al. Lactitol or lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: Results of a meta-analysis. *Hepatology* 1992; 15: 222.
- Camma, C, Fiorello, F, Tine, F, et al. Lactitol in treatment of chronic hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 916.
- Ferenci, P, Herneth, A, Steindl, P. Newer approaches to treatment of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 329.
- Morgan, MY, Hawley, KE. Lactitol vs lactulose in the treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: A double blind, randomized trial. *Hepatology* 1987; 7: 1278.
- Mortensen, PB, Holtug, K, Bonnen, H, Clausen, MR. The degradation of amino acids, proteins, and blood to shortchain fatty acids in colon is prevented by lactulose. *Gastroenterology* 1990; 98: 353.
- Mortensen, PB. The effect of oral-administered lactulose on colonic nitrogen metabolism and excretion. *Hepatology* 1992; 16: 1350.
- Riggio, O, Varriale, M, Testore, GP, et al. Effect of lactitol and lactulose administration on the fecal flora in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 433.
- Uribe-Esquivel, M, Moran, S, Poo, JL, Munoz, RM. In vitro and in vivo lactose and lactulose effects on colonic fermentation and portal-systemic encephalopathy parameters. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1997; 222: 49.

**NOTA 65 - La prescrizione e la dispensazione a carico del SSN da parte di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:**

- Pazienti con Sclerosi Multipla recidivante-remittente diagnosticata secondo i criteri di Polman (Polman, 2005) con punteggio sull'Expanded Disability Status Scale (EDSS) tra 1.0 e 5.5

Principi attivi: glatiramer acetato, interferone beta-1a ricombinante, interferone beta-1b ricombinante

- Pazienti con Sclerosi Multipla secondariamente progressiva e punteggio di invalidità da 3 a 6,5 all'EDSS e almeno 2 ricadute o 1 punto di incremento all'EDSS nei 2 anni precedenti.

Principio attivo: interferone beta-1b ricombinante

#### Background

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

La revisione dei criteri diagnostici consente di documentare e definire la diagnosi di MS attraverso un follow-up di RM (comparsa di lesioni gd+ o di nuove lesioni in T2), anche in assenza di un nuovo attacco clinico, facilitando l'individuazione di pazienti che presentano manifestazioni monosintomatiche suggestive della MS, o una progressione della malattia senza evidenti episodi di attacchi e remissioni.

Nella sua forma più tipica, la forma recidivante-remittente, la sclerosi multipla si presenta con attacchi clinici acuti seguiti da regressione sintomatologica totale o parziale e da un periodo intercorrente tra un attacco ed un altro che non manifesta alcuna progressione della disabilità. Circa l'80% delle forme

classiche a riacutizzazioni e remissioni progredisce in un tempo variabile, nella forma secondariamente progressiva, caratterizzata da riacutizzazioni associate ad un decorso progressivo.

Il trattamento mira a ridurre la frequenza delle ricadute e a rallentare il decorso clinico della malattia. Trattandosi di una patologia infiammatoria su base autoimmunitaria, si utilizzano farmaci immunomodulatori in quanto riducono l'intensità con il quale il sistema immunitario attacca il sistema nervoso. L'IFN beta-1a e beta-1b hanno proprietà antivirale e immunomodulatorie. Essi sopprimono la proliferazione dei linfociti T, inibiscono la loro migrazione dalla periferia verso il sistema nervoso centrale e spostano il profilo delle citochine da un tipo pro- a uno antinfiammatorio. L'IFN beta-1a è indicato nel trattamento della forma recidivante-remittente allo scopo di ridurre la frequenza delle esacerbazioni, mentre non sono conclusivi i risultati del trattamento sulla progressione dei sintomi.

#### Evidenze disponibili

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

#### Particolari avvertenze

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

#### Bibliografia

- Comi G, Filippi M, Wolinsky JS, 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.
- McDonald WI, et al.: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 49:290-297
- Filippini G, Munari L, Incorvaia B, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 545-552.
- Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, et al: Glatiramer acetate treatment in relapsing-remitting MS: quantitative MR assessment. *Neurology* 2000; 54: 813-7.
- Hafler, D.A. Multiple sclerosis. *J. Clin. Invest* 2004; 113: 788-94.
- Miller DH, Molyneux PD, Barker GJ, et al: Effect of interferon-beta 1b on magnetic resonance imaging outcomes in secondary progressive multiple sclerosis: results of a European multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Neurol* 1999; 46: 850-9.
- PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 305: 212-6.
- Steinman, L. Immune therapy for autoimmune disease. *Science* 2004; 305: 212-6.

- Kappos L et al.; BENEFIT Study Group. Effect of early versus delayed interferon beta -1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. Lancet. 2007 Aug; 370:389-97
- Polman CH, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "Mc Donald Criteria". Ann Neurol. 2005 Dec; 58:840-6

## NOTA 66 - La prescrizione dei farmaci antiinfiammatori 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

Principi attivi: aceclofenac, acemetacina, acido mefenamico, acido tiaprofenico, amtolmetina guacile, celecoxib, cinnoxicam, dexibuprofene, diclofenac, diclofenac/misoprostolo, etoricoxib, fentiazac, flurbiprofene, ibuprofene, ibuprofene sale di lisina, indometacina, ketoprofene, ketoprofene sale di lisina, lornoxicam, meloxicam, nabumetone, naprossene, nimesulide, nimesulide betaciclodestrina, oxaprozina, piroxicam, piroxicam betaciclodestrina, proglumetacina, sulindac, tenoxicam

### Background

Nel recente passato la letteratura scientifica si è spesso occupata della sicurezza farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) selettivi e non della cicloossigenasi 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 ad 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 antiinfiammatorio completo (anche dal punto di vista clinico) servono spesso 3 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 ed i possibili effetti collaterali. La differenza di attività dei vari FANS riflette la selettività nell'inibizione dei diversi tipi di ciclossigenasi; l'inibizione selettiva della ciclossigenasi 2 può migliorare la tollerabilità gastrica, ma molti altri fattori influiscono sulla tollerabilità gastrointestinale e questi, e altri effetti indesiderati, dovrebbero essere valutati nella scelta di un dato FANS.

Al momento della loro immissione in commercio, i COXIB venivano indicati come antinfiammatori privi di rischio gastrointestinale. In realtà la revisione degli studi di registrazione (come il CLASS e il VIGOR) e

nuovi studi pubblicati hanno 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 e per i COXIB ed i FANS che sono stati usati come comparatori in studi molto importanti (diclofenac, ibuprofene, naprossene). Per la grande maggioranza dei vecchi FANS non esistono studi appropriati sulla tossicità cardiovascolare, in mancanza di studi specifici però, non è possibile escluderla.

Studi sia randomizzati che 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 cicloossigenasi 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 (cioè 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 cicloossigenasi 2 nel trattamento sintomatico alla dose minima efficace e per il periodo più breve possibile; si raccomanda inoltre, nel caso di trattamento a lungo termine di considerarne periodicamente la necessità.

Tutti i FANS sono associati a tossicità gastrointestinale grave; il rischio maggiore è per gli anziani. Studi recenti condotti su 7 FANS per via orale, per valutarne la sicurezza, hanno dimostrato notevoli differenze nel rischio di insorgenza di gravi effetti indesiderati a livello del tratto gastrointestinale alto. L'azapropazone è il farmaco gravato dai rischi maggiori (ritirato dal commercio) e l'ibuprofene il meglio tollerato: ketoprofene, indometacina, naprossene e diclofenac hanno un rischio intermedio. Piroxicam e ketorolac hanno dimostrato un maggior rischio gastrolesivo, per cui EMEA 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 cicloossigenasi 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 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. Questa azione di inibizione non potrebbe essere esercitata dal naprossene.

#### Particolari avvertenze

I FANS devono essere utilizzati con cautela negli anziani (rischi di gravi effetti indesiderati anche mortali), nelle patologie allergiche (sono controindicati nei soggetti con anamnesi positiva per allergia ad aspirina o a un altro FANS inclusi coloro in cui un episodio di asma, angioedema, orticaria o rinite sia stato scatenato dall'assunzione di aspirina o di un altro FANS), durante la gravidanza, l'allattamento e nei difetti della coagulazione. L'impiego a lungo termine di alcuni FANS è associato a una riduzione della fertilità femminile reversibile con la sospensione del trattamento. Nei soggetti con insufficienza renale, i FANS devono essere utilizzati con cautela, in quanto possono peggiorare la funzionalità

renale; è necessario somministrare la dose minima possibile e controllare la funzionalità renale. Vari FANS possono avere un effetto epatotossico. La nimesulide ha un rischio epatotossico maggiore degli altri FANS ed è controindicata nei pazienti epatotopici, in quelli con una storia di abuso di alcool e negli assuntori di alcuni farmaci epatotossici.

Tutti i FANS sono controindicati nello scompenso cardiaco grave. Gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 sono controindicati nella cardiopatia ischemica, nelle patologie cerebrovascolari, nelle patologie arteriose periferiche e nello scompenso cardiaco moderato e grave. Gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 devono essere usati con cautela nei pazienti con storia di insufficienza cardiaca, disfunzioni del ventricolo sinistro o ipertensione, così come in caso di edema per cause diverse e quando vi sono fattori di rischio cardiovascolare. In alcuni studi il diclofenac ha mostrato un rischio cardiovascolare simile all'etoricoxib. Il Committee on Safety of Medicines britannico avverte che i FANS non devono essere somministrati a soggetti con ulcera peptica attiva o pregressa e che gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 1 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 quelle condizioni, non si deve trascurare il fatto che molti pazienti affetti da malattie reumatologiche (come l'artrite reumatoide) possano trarre beneficio dall'uso dei FANS per il controllo della sintomatologia dolorosa.

#### Bibliografia

- Juni P, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib; cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021-2029.
- 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: 1302-1308.
- Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, British Medical Association. *British National Formulary 53* British Medical Journal and Royal Pharmaceutical Society Publishing 2007.
- 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.jrv60015).
- McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and non selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *JAMA* 2006 (doi 10.1001/jama.296.13.jrv60015).
- Scheiman JM, Fendrick AM. Summing the risk of NSAID therapy. *Lancet* 2007 May 12; 369: 1580-1.

**NOTA 74 - 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

Principi attivi: follitropina alfa da DNA ricombinante, follitropina beta da DNA ricombinante, lutropina alfa, menopropina, urofollitropina

## 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); di complicazioni polmonari (atelettasia, dispnea, tachipnea, sindrome della insufficienza respiratoria acuta), oltre a cisti ovariche, torsione degli annessi, forti caldane, reazioni febbrili, nausea, crampi addominali, meteorismo, gravidanze ectopiche e multiple.

Nei casi di iperstimolazione ovarica sono controindicati i rapporti sessuali, per il rischio di insorgenza di gravidanze plurime. Nell'uomo, la somministrazione di gonadotropine provoca ginecomastia, dolore al seno, mastite, nausea, anomalie delle frazioni lipoproteiche, aumento nel sangue degli enzimi epatici, eritrocitosi.

## Bibliografia

- AHFS Drug information, American Society of Health-System Pharmacists 2000: 2816-9.
- 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.
- Facts and comparisons. St. Louis: Walter Kluwer, 2000: 246-58.
- 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.
- Keye WR Jr, et al. In: Infertilità Valutazione e trattamento. Verduci editore 1997; 587-91.
- Leibowitz D, Hoffman J. Fertility drug therapies: past, present, and future. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2000; 29: 201-10.
- Mantovani IG, et al. Pharmaco-economic aspects of in-vitro fertilization in Italy. *Human Reproduction* 1999; 14: 953-8.
- Van Wely M, et al. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulation hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles. In: *The Cochrane Library*. Issue 1. Oxford: Update Software, 2003.

## NOTA 75 – La prescrizione a carico del SSN è limitata a pazienti con:

- Lesioni permanenti del midollo spinale e compromissione della funzione erettile

Principi attivi: alprostadil, sildenafil, tadalafil, vardenafil

Le confezioni delle specialità soggette a Nota AIFA 75 sono in fase di classificazione e definizione del prezzo.

### Background

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

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

### Evidenze disponibili

Nel novembre 2004, la Agency for Healthcare Research and Quality statunitense nel report di Technology 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. Per quanto riguarda gli altri inibitori della fosfodiesterasi commercializzati dopo il sildenafil (tadalafil e vardenafil), i dati attualmente disponibili non consentono una loro comparazione diretta. Le conclusioni in termini di evidenza, sono sufficienti per riconsiderare il ruolo in terapia del sildenafil e dei suoi congeneri per la prescrizione a carico SSN del trattamento della disfunzione erettile in questa tipologia di pazienti.

## Bibliografia

- 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.
- Derry F, Hulting 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.
- 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.
- 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.
- Giuliano F, Hulting 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.
- Goldstein, I, Lue, TF, Padma-Nathan, H, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1397.
- 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.
- Sanchez RA et al. Efficacy, safety and predictive factors of therapeutic success with sildenafil for erectile dysfunction in patients with different spinal cord injuries. *Spinal Cord* 2001; 39: 637-43.
- 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.
- Sexuality and Reproductive Health Following Spinal Cord Injury. Evidence Report (AHRQ Publication No. 05-E003-2) <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/sexlspine/sexlspine.pdf> (ultimo accesso verificato il 22/11/06).
- 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.
- 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.

**NOTA 76 - La prescrizione a carico del SSN, in situazioni di carenza documentata, è limitata alle seguenti categorie di pazienti:**

- Bambini di età < 3 anni
- Donne in gravidanza
- Anziani (>65 anni)

Principi attivi: ferrico gluconato , ferromaltoso, ferroso gluconato

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

**NOTA 79 - 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

Principi attivi: acido alendronico, acido alendronico/vitamina d3, acido risedronico

- 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

Principi attivi: acido alendronico, acido alendronico/vitamina d3, acido ibandronico, acido risedronico, raloxifene, ranelato di stronzio

- Soggetti che incorrono in una nuova frattura vertebrale moderata-severa o in una frattura di femore in corso di trattamento con uno degli altri farmaci della nota 79 (alendronato, alendronato/vitamina 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/vitamina d3, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio), che si presentano cumulativamente con 3 o più pregresse fratture vertebrali severe o di femore (o con 2 fratture vertebrali severe ed una frattura femorale prossimale)

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

Principi attivi: ormone paratiroideo, teriparatide

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

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

Principio attivo: teriparatide

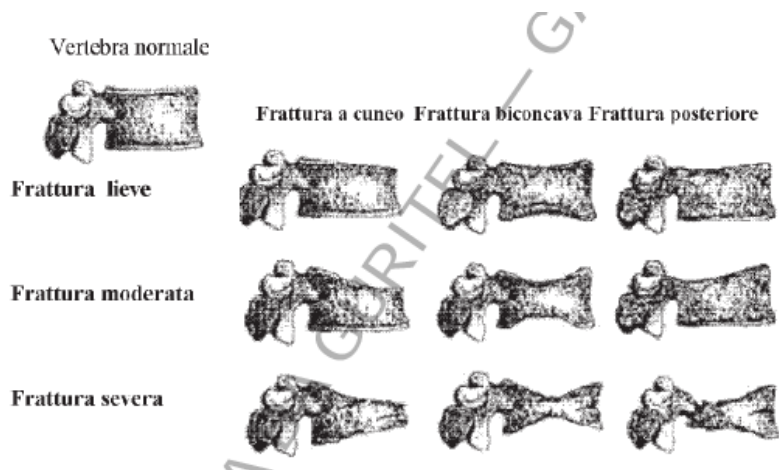
Prima di avviare la terapia con i farmaci sopraindicati, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D, ricorrendo, ove dieta ed esposizione solari siano inaequati, a supplementi con sali di calcio e vitamina D3 (e non ai suoi metaboliti idrossilati). La prevenzione 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 i 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 ultracinquantenni in trattamento cortisonico cronico. La documentazione di efficacia nell'osteoporosi cortisonica per alcuni farmaci giustifica l'estensione della Nota 79 a donne e uomini in trattamento con dosi medio-elevate di corticosteroidi. In altre condizioni (ad esempio bassa massa ossea) la definizione di una soglia di intervento è complicata dall'interagire di più fattori di rischio oltre che dalla 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 SIOMMS.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 documentabile 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 un *trial* controllati e randomizzati per alendronato, risedronato, ai quali pertanto si riferisce la Nota. Il numero dei pazienti del *trial* era modesto e non era calcolato per valutare gli effetti del trattamento sulle fratture osteoporotiche. L'efficacia per la prevenzione delle fratture è quindi in parte surrogata dai dati sulla massa ossea. In soggetti in trattamento cortisonico effetti favorevoli dei bifosfonati sulla densità minerale ossea sono stati rilevati in più *trial* randomizzati. L'efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali (ma non delle fratture non vertebrali) è stata dimostrata in *trial* randomizzati per risedronato 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 bifosfonati 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. 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 bifosfonati. Questi farmaci non sono privi di effetti indesiderati. Tra questi il più comune, quando i farmaci sono assunti per os, è la comparsa o accentuazione di esofagite particolarmente in persone con reflusso gastro-esofageo o alterata motilità esofagea o che assumono FANS o che sono incapaci di seguire le raccomandazioni del foglietto illustrativo (compressa presa a digiuno con abbondante acqua, rimanendo in posizione eretta o seduta per almeno trenta minuti). Questo effetto collaterale è apparentemente meno frequente con le formulazioni intermittenti (settimanale o mensile). La terapia con 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 un'incidenza inferiore. Alla luce di queste evidenze, le Autorità Regolatorie di diversi paesi hanno ritenuto necessario mettere a disposizione del personale medico e medico-odontoiatrico, specifiche raccomandazioni al fine di poter gestire e contenere il fenomeno dell'osteonecrosi indotta da bifosfonati.

Si raccomanda a tutti i pazienti in trattamento con bifosfonati una rigida ed attenta igiene orale e profilassi antibiotica in caso di interventi dentari cruenti (estrazioni, impianti, ecc). E' preferibile effettuare interventi di igiene dentaria (granulomi, infezioni, ecc) prima di avviare terapia con bifosfonati. 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 trombo-embolismo venoso. Il meccanismo d'azione del ranelato di stronzio è per il momento sconosciuto. Va ricordato che circa il 50-70% delle variazioni densitometriche sono legate ad un artefatto: l'elevato peso atomico dello stronzio che si deposita nel tessuto osseo. 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

- 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.
- 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.
- Adami S et al. Fracture Incidence and Characterization in Patients on Osteoporosis Treatment: The ICARO Study *J Bone Min Res* 2006; 21: 1565-70.
- Barrett-Connor E et al. Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125-37.
- Bischoff-Ferrari HA et al Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005; 293: 2257-64.

- 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.
- 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.
- 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.
- De Groen PC et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996; 335: 1016-21.
- 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.
- Harris ST et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999; 282: 1344-52.
- Kanis JA et al. Ten-year probabilities of clinical vertebral fractures according to phalangeal quantitative ultrasonography. *Osteoporos Int* 2005;16: 1065-70.
- 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.
- Lindsay R et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285: 320-3.
- 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.
- 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.
- Migliorati CA et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Onco.* 2006 ;7: 508-14.
- 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.
- Orwoll E et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604-10.
- 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.
- 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.
- 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
- Società Italiana di Reumatologia et al. Linee Guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. Sinossi. Edimes, Pavia, 2006.
- Van Staa TP et al. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13: 777-87.
- 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.
- 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.
- 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
- Silverman SL et al. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med.* 2009;122:S33-45.
- US Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: Bisphosphonates (marked as Actonel, Actonel + Ca, Aredia, Boniva, Didronel, Fosamax, Fosamax + D, Reclast, Skelid and Zometa)

**NOTA 82 - La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:**

- Nel trattamento di “seconda linea” dell’asma moderato persistente, in aggiunta agli steroidi per via inalatoria, quando questi non garantiscano un controllo adeguato della patologia, anche dopo associazione con  $\beta$ 2 agonisti
- Nella profilassi dell’asma da sforzo

**Principi attivi:** montelukast, zafirlukast

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.

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

- Bjermer L et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003; 327: 891.
- 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.
- 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.
- Gross WL. Churg-Strauss syndrome: update on recent developments. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 11-4.
- 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.
- 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.
- 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.
- Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 2007-11.

**NOTA 83 - 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 sicca in corso di patologia autoimmune), poiché non è disponibile una terapia di tipo causale della malattia

Principio attivo: carbomer

La terapia della malattia di Sjögren o fenomeno di Sjögren (*sindrome sicca* 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.

**NOTA 84 - La prescrizione a carico del ssn in soggetti immunocompetenti è limitata alle seguenti condizioni:**

- Virus Herpes Simplex:
  - Trattamento delle infezioni genitali acute
  - Profilassi e trattamento delle recidive a localizzazione genitale

Principi attivi: aciclovir, famciclovir, valaciclovir

- Virus Herpes Simplex:
  - Cheratite erpetica
  - Trattamento della stomatite in età pediatrica
- Virus Varicella-Zoster:
  - Trattamento della varicella

Principio attivo: aciclovir

- Virus Varicella-Zoster:
  - Trattamento delle infezioni da H. Zoster cutaneo

Principi attivi: aciclovir, brivudin, famciclovir, valaciclovir

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 4 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

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.

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. 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 *Herpes Zoster*.

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

---

\* un recente studio ha dimostrato l'equivalenza dei trattamenti per 3 vs 5 gg.

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

#### Particolari avvertenze

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 alla 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

- Amir J et al. Treatment of HSV gingivostomatitis with acyclovir in children: a randomised double trial blind placebo controlled study. *BMJ* 1997; 314: 1800-3.
- Beutner KR et al. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1546-53.
- Cohen JI, et al. Recent advances in varicella zoster virus infection: *Ann Intern Med* 1999; 130: 922-32.
- Degreef H. Famciclovir, a new oral anti-herpes drug: results of the first controlled clinical study demonstrating its efficacy and safety in the treatment of uncomplicated herpes zoster in immunocompetent patients. *Int J Antimicrob Agents* 1994; 4: 241-6.
- Leone PA, Trottier S, Miller JM. Valaciclovir for episodic treatment of genital herpes: a shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. *Clin Infect Dis* 2002; 3: 958-62.
- 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.
- Tyring SK et al. Randomised, controlled clinical trial on valaciclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older. *Arch Fam Med* 2000; 9: 863-9.
- Wald A. New therapies and prevention strategies for genital herpes. *Clin Infect Dis* 1999; 28: S4-S13. Wassilew SW, Wutzler P. 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.
- Wassilew SW, Wutzler P; 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.
- Withley RJ, et al. Acyclovir: a decade later. *N Engl J Med* 1992; 327: 782-9.

**NOTA 85 - 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 ai pazienti con malattia di Alzheimer di grado lieve, con MMSE tra 21 e 26 o moderato, con MMSE tra 10 e 20**

- Pazienti con malattia di Alzheimer di grado lieve

Principi attivi: donepezil, galantamina, rivastigmina

- Pazienti con malattia di Alzheimer di grado moderato

Principi attivi: donepezil, galantamina, memantina, rivastigmina

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 tre 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 delle acetilcolinesterasi (IACh) 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 IACH 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 7 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 (6), 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 IACH (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 IACH, 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 14 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 followup 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 ICh e il placebo. Sostanzialmente le conclusioni dei due lavori sono simili: nei pazienti con DA il trattamento con ICh 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 ICh 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 con ICh. L'analisi dei dati di sicurezza, cioè il calcolo del Number Needed to Harm (NNH), porta a stime analoghe: ogni 12 pazienti trattati con ICh (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 Porsteinsson 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 ICh 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 ICh (donazepil, 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 ICh.

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 ICh 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 ICh 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 ICh 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 demenza di Alzheimer 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 SNC 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 della indipendenza nello svolgimento delle attività quotidiane;
- storia familiare di disturbi simili;
- eventuale quadro di neuroimaging (ad es. atrofia cerebrale).

#### Bibliografia

- Agenzia Italiana del Farmaco Alzheimer e inibitori delle colinesterasi: c'è qualcosa di nuovo ? Bollettino di Informazione sui Farmaci 2006; 1: 19-25.
- Birks JS, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev 2003.
- 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.
- Drugs for Alzheimer's disease. Therapeutic Letter 2005; www.ti.ubc.ca/PDF/56.pdf (ultimo accesso verificato il 22/11/2006).
- Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al.; Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet 2006; 366: 2112-7.
- Holmes C et al. AD2000: design and conclusions. Lancet 2004;364:1213 Kaduszkiewicz H et al. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. BMJ 2005; 331: 321-7.
- Lanctot KL et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a metaanalysis. CMAJ 2003; 169: 557-64.
- 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 (ultimo accesso verificato il 11/22/2006).
- Sano et al. N Engl J Med 1997; 336: 1216-1222.
- 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.
- Peskind et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24 week randomized, controlled trial. Am J Geriatr Psychiatry 2004;19:624-33.
- Backin S, Loft H. 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 Jul;11 (4):471-9.
- Porsteinsson et al. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Curr Alzheimer Res. 2008;5:83-9.

**NOTA 87 - 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 (es. ictus, morbo di Parkinson, traumi, tumori, spina bifida, sclerosi multipla)

Principio attivo: ossibutinina

#### 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

- Amareno 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.
- Palmer LS et al. Complications of intravesical oxybutynin chloride therapy in the pediatric myelomeningocele population. J Urol 1997; 157: 638.
- Thuroff JW et al. Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. World J Urol 1998; 16: S48.

**NOTA 88 - 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 gravi e croniche (ad es. psoriasi, dermatite atopica).

Principi attivi: acetonide, alcinonide, alclometasone, beclometasone, betametasona, budesonide, clobetasolo, clobetasone, desametasona, desossimetasona, difluocortolone, fluocinolone, fluocinonide, fluocortin, fluocortolone, fluticasone, idrocortisone, metilprednisolone, prednicarbato, triamcinolone acetonide\*

\*uniche specialità in commercio per questo principio attivo, in Esaurimento Scorte dal 2004

#### 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 ed 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 (es. idrocortisone, prednisone, clobetasone butirrato), moderatamente potenti o di classe II (es. triamcinolone acetonide, betametasona benzoato e valerato),

potenti o di classe III (es. diflucortolone valerato, betametasona dipropionato, fluocinamide) e molto potenti o di classe IV (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 (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

- Chan ES et al. Interventions for treating oral lichen planus. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD001199.
- Cribier B, et al. Treatment of lichen planus. An evidence based medicine analysis of efficacy. Arch Dermatol 1998; 134: 1521-30.
- Hoare C, et al. Systematic review of treatments of atopic eczema. Health Technol Assess 2000;4:1-191.
- Jessop S, et al. Drugs for discoid lupus erythematosus. Cochrane Database Syst Rev 2001;(1): CD002954.
- Joly P, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. N Engl J Med 2002; 346: 321-7.
- Levin C et al. Efficacy of corticosteroids in acute experimental irritant contact dermatitis? Skin Res Technol 2001;7:214-8.
- Mason J, et al. Topical preparations for the treatment of psoriasis. A systematic review. Br J Dermatol 2002; 146: 351-64.
- Mimesh S, Pratt M. Allergic contact dermatitis from corticosteroids: reproducibility of patch testing and correlation with intradermal testing. Dermatitis 2006;17: 137-4.
- Njoo MD et al. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. Arch Dermatol 1998;134:1532-40.
- 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.
- 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.
- Veien NK et al. Long term intermittent treatment of chronic hand dermatitis with mometasone furoate. Br J Dermatol 1999;140: 882-6.

**NOTA 89 - La prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente condizione:**

- 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)

Principio attivo: acrivastina, cetirizina, desloratadina, elastina, fexofenadina, ketotifene, levocetirizina, loratadina, mizolastina, oxatomide, prometazina, terfenadina\*

\*unica specialità in commercio per questo principio attivo, in esaurimento scorte dal 2004

## 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'OMS 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 sia in monoterapia sia associati a decongestionanti.

#### Bibliografia

- Abdelaziz M et al. Effect of fexofenadine on eosinophil induced changes in epithelial permeability and cytokine release from nasal epithelial cells of patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 410-20.
- Berger WE. Overview of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90: 7-12.
- Black AK, Greaves MW. Antihistamines in urticaria ed angioedema. *Clin Allergy Immunol* 2002; 17: 249-86.
- Bousquet J, Campbell A, Michel F. Antiallergic activities of antihistamines. In: Church M, Rihouze J, editors. *Therapeutic index of antihistamines*, Lewiston NY. Hogrefe et Huber; 1992; 57-95.
- Bousquet J, Van Cauwenberg P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 147-334.
- Bousquet J, Van Cauwenberg P. Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2003 ;58: 192-7.
- Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003; 58: 691-706.

- Braunstahl GJ, Fokkens W. Nasal involvement in allergic asthma. *Allergy* 2003; 58: 1235-43.
- Breneman DL. Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 1075-9.
- Campbell A, Michel FB, Bremard-Oury C, et al. Overview of allergic mechanisms. Ebastine has more than an antihistamine effect. *Drugs* 1996; 1: 15-9.
- Campbell AM, Chanez P, Marty-Ane C, et al. Modulation of eicosanoid and histamine release from human dispersed lung cells by terfenadine. *Allergy* 1993; 48: 125-9.
- Ciprandi G, Buscagli S, Pesce GP, 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.
- Ciprandi G, Passalacqua G, canonica GW. Effects of H1 antihistamines on adhesion molecules: a possible rationale for long-term treatment. *Clin Exp Allergy* 1999; 3: 49-53.
- Crampette L, Mainprice B, Bloom M, Bousquette J, Campbell AM. Inhibition of mediator and cytokine release from dispersed nasal polyp cells by terfenadine: *Allergy* 1996; 51: 346-9.
- De Sutter AIM, Lemiengre M, Campbell H. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3.
- Dykewicz MS. Rhinitis and sinusitis. *J. Allergy Clin Immunol* 2003; 111:s520-9.
- Faraj BA, Jackson RT. Effect of astemizole on antigen-mediated histamine release from the blood of patients with allergic rhinitis. *Allergy* 1992;47:630-4.
- 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.
- Foreman J, Rihoux J. The anti-allergic activity of H histamine receptor antagonists in relation to their action on cell calcium. In: Church M, Rihoux J editors. *Therapeutic index of antihistamines*, Lewiston NY. Hogrefe et Huber; 1992: 32-46.
- 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 – update April, 2002. NIH Publication No.2 -3659, 2002.
- Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995; 332: 1767-72.
- Hannuksela M, Kalimo K, Lammintausta, et al. Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults. *Ann Allergy* 1993; 70: 127-33.
- Howarth PH ABC of allergies: pathogenic mechanisms: a rational basis for treatment. *BMJ* 1998; 316: 758-61.
- Klein PA, Clark RAF. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1522-5.
- Leurs R, Church MK, Tagliatela M. H1 antihistamines: inverse agonists, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 489-98.
- Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S1.
- Nasch DB, Sullivan SD, Mackowiak J Optimising quality of care and cost effectiveness in treating allergic rhinitis in a managed care setting. *Am J Manag Care* 2000; 6: 3-15
- Paolieri F, Battifora M, Riccio AM, et al. Terfenadine and fexofenadine reduce in vitro ICAM-1 expression on human continuous cell lines. *Ann Allergy asthma Immunol* 1998; 81: 601-7.
- Raptopoulou- Gigi M, Ilonidis G, Orphanou-Koumerkeridou H, 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.
- Ricca V, Landi M, Ferrero P, Bairo A, Tazzer C, Canonica GW, Ciprandi G. Minimal persistent inflammation is present also in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:54-7
- Simon FE, Silver NA, Gu X, et al. Skin concentrations of antiH1 receptor antagonists. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:526-30
- Simon FE, Simon KJ. Clinical pharmacology of new histamine H1 receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet* 1999, 36:329-52
- Simons FE, Simon KJ. The pharmacology and use of H1- receptor antagonist drug. *N Engl J Med* 1994, 330:1633-70
- Simons FE, Simon KJ. Clinical pharmacology of H1 antihistamines. *Allergy Clin Immunol* 2002;17:141-178
- Simons FE. H1- antihistamines. more relevant than ever in the treatment of allergic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:S42-52
- Slater JW, Zechin AD, Haxby DG. Second-generation antihistamines: a comparative review. *Drug* 1999;57:31-47

- Temple DM, McCluskey M. Loratadine, an antihistamine, blocks antigen- and ionophore-induced leukotriene release from human lung in vitro. *Prostaglandins* 1988;35:549-54
- Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1171-83
- Triggiani M, Gentile M, Secondo A, et al. Histamine induced exocytosis and IL6 production from human lung macrophages through interaction with H1 receptors. *J Immunol* 2001;166:4083-91
- Verlato G, Corsico A, Villani S, Cerveri I, Migliore E, Accordini S 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 alla seguente condizione:

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.

**Principio attivo:** metilnaltrexone

### Background

L'uso degli oppiacei nel trattamento del dolore moderato-severo è limitato all'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, ammina 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 cosomministrazione 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 è stata dimostrata 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 l'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.

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

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

## ALLEGATO 1-PIANO TERAPEUTICO AIFA PER PRESCRIZIONE DI CLOPIDOGREL (ex NOTA 9 bis)

---

Centro prescrittore.....  
Nome cognome del clinico prescrittore.....  
Recapito telefonico.....  
Paziente (nome,cognome) ..... età .....  
sesso M  F  tessera sanitaria n° .....  
Indirizzo..... Tel.....  
ASL di residenza.....

La prescrizione di clopidogrel è a carico del SSN solo se rispondente a una delle seguenti condizioni:

- Sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardio senza onda Q) in associazione con ASA (trattamento di 6 mesi rinnovabile per 1-2 volte)
- Angioplastica percutanea (PTCA) con applicazione di stent
  - non medicato (trattamento di 1 mese in associazione con ASA)
  - medicato (trattamento di 12 mesi in associazione con ASA)
- Terapia antiaggregante a breve termine per la prevenzione secondaria dell'infarto in associazione con ASA

Terapia antiaggregante a lungo termine per la prevenzione secondaria dell'infarto e dell'ictus, in pazienti per i quali esiste controindicazione a ASA o ticlopidina

**Dose e durata del trattamento**

---

Dose/die: .....

Durata prevista del trattamento:.....

Indicare se:

Prima prescrizione

Prosecuzione della cura (motivo: .....)

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Timbro e firma del clinico prescrittore

---

## ALLEGATO 2 - PIANO TERAPEUTICO AIFA PER PRESCRIZIONE DI ERITROPOIETINE (ex NOTA 12)

---

Centro prescrittore.....  
Nome cognome del clinico prescrittore.....  
Recapito telefonico..... e-mail.....  
Paziente (nome,cognome) ..... data di nascita .....  
sesso M  F  ..... codice fiscale .....  
Indirizzo.....Tel.....  
ASL di residenza.....  
Medico di Medicina Generale.....

La prescrizione di eritropoietine è a carico del SSN per le seguenti condizioni cliniche:

- Trattamento dell'anemia (Hb <11 g/dL e suo mantenimento tra 11 e 12 g/dl) associata ad IRC in pazienti adulti e in soggetti pediatrici\* sia in trattamento dialitico che in trattamento conservativo
- Trattamento dell'anemia (Hb <10 g/dL) in pazienti adulti oncologici che ricevono chemioterapia antiblastica; in caso di Hb <8 mg/dL è indicato il ricorso all'emotrasfusione
- Principi attivi: eritropoietina alfa, eritropoietina beta e darbepoietina alfa, eritropoietina zeta (\*per darbepoietina sono disponibili dati in età pediatrica solo con pazienti con età<11 anni)
- Trattamento dell'anemia (Hb <11 g/dL e suo mantenimento tra 11 e 12 g/dl) associata ad IRC in pazienti adulti
- Principio attivo: metossipolietilenglicole - eritropoietina beta
- Trattamento per incrementare la quantità di sangue autologo nell'ambito dei programmi di predonazione con le limitazioni previste in scheda tecnica.
- Principi attivi: eritropoietina alfa, eritropoietina beta, eritropoietina zeta

---

### Farmaco prescritto

- eritropoietina alfa                       eritropoietina beta                       darbepoietina alfa
- eritropoietina zeta                       metossipolietilenglicole - eritropoietina beta

Dosaggio:.....

Durata prevista del trattamento:.....

Indicare se:

- Prima prescrizione  
 Prosecuzione della cura

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Timbro e firma del clinico prescrittore

**ALLEGATO 3 - PIANO TERAPEUTICO AIFA PER  
PRESCRIZIONE DI FATTORI DI CRESCITA  
GRANULOCITARI (ex NOTA 30 e 30 BIS)**

---

Centro prescrittore.....  
Nome cognome del clinico prescrittore.....  
Recapito telefonico..... e-mail.....  
Paziente (nome,cognome) ..... data di nascita .....  
sesso M  F  codice fiscale .....  
Indirizzo.....Tel.....  
ASL di residenza.....  
Medico di Medicina Generale.....

La prescrizione di fattori di crescita granulocitari è a carico del SSN per le seguenti condizioni cliniche (barrare la casella corrispondente alla condizione clinica del paziente):

- Trattamento della neutropenia febbrile da chemioterapia  
Principi attivi: filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim
- Neutropenia congenita  
Principio attivo: filgrastim
- Trapianto di midollo osseo  
Principi attivi: filgrastim, lenograstim
- Mobilizzazione di cellule staminali periferiche  
Principi attivi: filgrastim, lenograstim
- Neutropenia HIV correlata o correlata ai farmaci antiretrovirali in pazienti pluritrattati che necessitano di farmaci ad azione neutropenizzante  
Principio attivo: filgrastim

---

Farmaco prescritto

filgrastim                                       lenograstim                                       pegfilgrastim

Dosaggio:.....

Durata prevista del trattamento:.....

Indicare se:

- Prima prescrizione
- Prosecuzione della cura

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Timbro e firma del clinico prescrittore

## ALLEGATO 4- PIANO TERAPEUTICO AIFA PER PRESCRIZIONE DI INTERFERONI(ex NOTA 32)

---

Centro prescrittore.....  
Nome cognome del clinico prescrittore.....  
Recapito telefonico..... e-mail.....  
Paziente (nome,cognome) ..... data di nascita .....  
sesso M  F  ..... codice fiscale .....  
Indirizzo.....Tel.....  
Regione.....  
ASL di residenza..... Prov .....  
Medico di Medicina Generale.....

La prescrizione di interferoni è a carico del SSN per le seguenti condizioni cliniche:

### Epatite cronica B

Epatite cronica B HBV-DNA positiva, con ipertransaminemia

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

Epatite cronica B delta (monoterapia)

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

\* nota: interferone alfa naturale leucocitario è previsto solo in caso di intolleranza agli interferoni ricombinanti ( presenza di documentata intolleranza soggettiva o neutropenia o piastrinopenia con conta di neutrofili persistentemente inferiori a 750/mmc e/o piastrine persistentemente inferiori a 50000/mmc, che compaiano in corso di terapia con altri interferoni, e che ne impediscano la prosecuzione in presenza di risposta terapeutica)

### Epatite cronica C

In combinazione con ribavirina o in monoterapia, se esistono controindicazioni alla ribavirina, trattamento dell'epatite cronica C in pazienti adulti con ipertransaminasemia e positività per HCV-RNA, inclusi pazienti con malattia epatica avanzata ( cirrosi epatica compensata- Child A) e/o con infezione da HIV, mai trattati in precedenza con interferoni o in recidiva dopo precedente trattamento con interferoni

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

Nota: vi sono evidenze in letteratura di maggiore efficacia degli interferoni peghilati rispetto agli interferoni ricombinanti

In combinazione con ribavirina o in monoterapia, se esistono controindicazioni alla ribavirina, trattamento dell'epatite cronica C, senza ipertransaminasemia, in soggetti con scompenso epatico, positivi per HCV-RNA sierico, mai trattati in precedenza con interferoni o in recidiva dopo precedente trattamento con interferoni

Principio attivo: interferone alfa 2a peghilato

In combinazione con ribavirina o in monoterapia, se esistono controindicazioni alla ribavirina, trattamento dell'epatite cronica C in pazienti con ipertransaminasemia e positività per HCV-RNA: da riservare a pazienti con problemi d'intolleranza agli interferoni sierico, mai trattati in precedenza con interferoni o in recidiva dopo precedente trattamento con interferoni ricombinanti (presenza di documentata intolleranza soggettiva o neutropenia o piastrinopenia con conta di neutrofili persistentemente inferiori a 750/mmc e/o piastrine persistentemente inferiori a 50000/mmc, che compaiano in corso di terapia con altri interferoni, e che ne impediscano la prosecuzione in presenza di risposta terapeutica). Non utilizzare nei pazienti non responders a precedenti cicli di trattamento con interferoni.

Principio attivo: interferone alfa naturale leucocitario

In monoterapia nel trattamento dell'epatite acuta da HCV.

Principio attivo: interferone alfa 2a ricombinante, interferone alfa 2b ricombinante

**Altre patologie**

Leucemia a cellule capellute

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

Leucemia mieloide cronica

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

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

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

Linfoma non Hodgkin follicolare

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

Melanoma maligno

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

Carcinoma renale avanzato

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

Linfoma cutaneo a cellule T

Principio attivo: interferone alfa 2a ricombinante

Mieloma multiplo

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

Tumore carcinoide

Principio attivo: interferone alfa 2b ricombinante

Micosi fungoide

Principio attivo: interferone alfa naturale leucocitario\*

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

---

**Farmaco prescritto:**

interferone alfa 2a ricombinante

interferone alfa 2b ricombinante

interferone alfa 2a peghilato

interferone alfa 2b peghilato

interferone alfa naturale leucocitario

Dosaggio:.....

Durata prevista del trattamento:.....

Indicare se:

Prima prescrizione

Prosecuzione della cura

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Timbro e firma del clinico prescrittore

## ALLEGATO 5- PIANO TERAPEUTICO AIFA PER PRESCRIZIONE DI LAMIVUDINA(ex NOTA 32 bis)

---

Centro prescrittore.....  
Nome cognome del clinico prescrittore.....  
Recapito telefonico..... e-mail.....  
Paziente (nome,cognome) ..... data di nascita .....  
sesso M  F  ..... codice fiscale .....  
Indirizzo.....Tel.....  
Regione.....  
ASL di residenza..... Prov .....  
Medico di Medicina Generale.....

La prescrizione di lamivudina è a carico del SSN per le seguenti condizioni cliniche:

- Epatite cronica B HBV-DNA positiva, con malattia avanzata ( con riscontro istologico di ponti porto-centrali e/o diagnosi clinica cirrosi) in cui l'interferone sia controindicato, o non tollerato o inefficace, come terapia soppressiva senza limiti temporali né di associazione
- Epatite cronica B HBV-DNA positiva con malattia avanzata, come terapia di durata definita e senza limiti di associazione
- Portatori cronici di HBsAg per il trattamento e la prevenzione delle riesacerbazioni dell'epatite B conseguenti a terapie con chemioterapici antitumorali o farmaci immunosoppressivi o a trapianto di midollo o di organo solido, senza limiti temporali né di associazione
- Soggetti HBsAg negativi portatori di anticorpi per la prevenzione delle riesacerbazioni dell'epatite B conseguenti a terapie con chemioterapici antitumorali o farmaci immunosoppressivi in grado di causare importante immunodepressione, senza limiti temporali

---

### Farmaco prescritto

- lamivudina cp 100 mg                       lamivudina sospensione 5 mg/ml

Dosaggio:.....

Durata prevista del trattamento:.....

Indicare se:

- Prima prescrizione  
 Prosecuzione della cura

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Timbro e firma del clinico prescrittore