

REGIONE DEL VENETO



ULSS9
SCALIGERA

Info Farma

RIVISTA DI INFORMAZIONE INDIPENDENTE

NUMERO 2

APRILE-GIUGNO 2023

Con la collaborazione di:

REGIONE DEL VENETO



ULSS6
EUGANEA

WWW.AULSS9.VENETO.IT
WWW.AULSS6.VENETO.IT

InfoFarma è membro di:

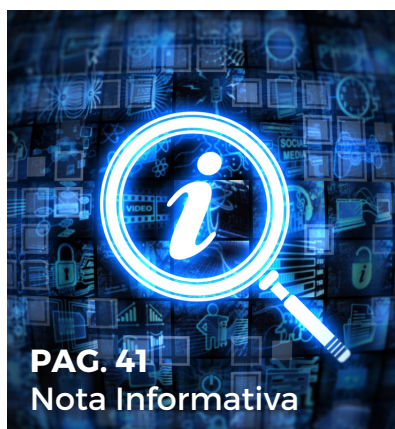
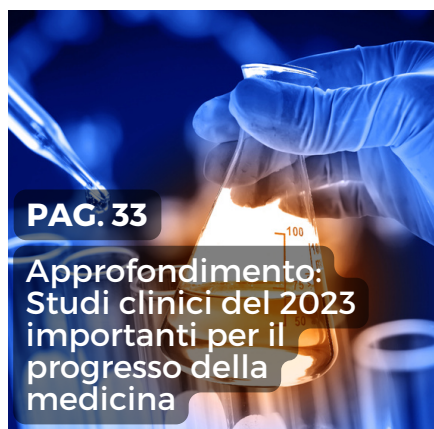


INDICE

Editoriale

PAG. 3

PAG. 4 DOSSIER: Inibitori di Pompa Protonica: Suggerimenti per la pratica clinica



Aggiornamento sui farmaci

PAG. 43 Nuove Entità Terapeutiche (NET)
dal 20 Marzo 2023 al 20 Giugno 2023

PAG. 50 Nuove Indicazioni (NI)
dal 20 Marzo 2023 al 20 Giugno 2023

PAG. 52 Lista farmaci L. 648/96
dal 16 Marzo 2023 al 15 Giugno 2023

PAG. 54 Errata Corrige

Le infografiche pubblicate sul Numero 1 di InfoFarma (gennaio-marzo 2023) relative alle patologie più frequenti in medicina generale, sono state modificate.

EDITORIALE

Il dossier del n.2 – anno 2023 - di InfoFarma è dedicato all'uso degli Inibitori di Pompa Protonica (IPP). Questi farmaci sono in commercio da oltre 20 anni e rappresentano una delle categorie maggiormente prescritte in tutti i setting di cura sia a livello ospedaliero sia a livello territoriale.

Il rischio di sovra-utilizzo e/o di utilizzo inappropriato rappresenta una criticità importante e, nonostante siano considerati farmaci efficaci e sicuri, emergono sempre più nuove evidenze sui loro rischi, qualora assunti per lunghi periodi di tempo, in particolare in soggetti anziani e fragili.

Dall'analisi dei dati di utilizzo nel nostro territorio, ben rappresentata e descritta nel dossier, emerge un frequente uso non conforme alle indicazioni di rimborsabilità, dettate dalle Note AIFA ed un impiego di dosaggi e durate di terapia non adeguati alla condizione trattata.

Inoltre, i dati riportati evidenziano una considerevole variabilità tra i medici di medicina generale che prescrivono a carico del SSN, sintomo di una probabile diversa interpretazione delle stesse Note AIFA.

Le analisi presenti nel dossier bene dimostrano la necessità di continuare nel nostro compito di fare formazione/informazione scientifica indipendente, rivolta non solo a medici e farmacisti ma anche alla popolazione. Nella nostra era digitale, dove internet è diventata la fonte di informazioni e notizie per fare autodiagnosi e richiedere terapie, è sempre più doveroso coinvolgere anche i pazienti in un uso consapevole dei farmaci, evidenziandone sì i benefici ma anche i potenziali rischi e costi sanitari associati ad un loro utilizzo non necessario o inappropriato.

Accanto al dossier, questo nuovo numero di InfoFarma presenta alcuni contributi dedicati ad approfondire particolari *trials* clinici. La rubrica "Pillole dalla letteratura" riporta un'analisi dello studio "*Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant*", pubblicato lo scorso aprile sul *New England Journal of Medicine*, che aveva l'obiettivo di verificare se l'acido bempedoico potesse essere un'opzione terapeutica per il trattamento della ipercolesterolemia in pazienti ad alto rischio cardiovascolare, intolleranti alle statine. L'analisi dello studio si completa con un'infografica che riassume il *place in therapy* del nuovo farmaco sulla base delle indicazioni date dalla Regione Veneto.

Di particolare interesse risulta la ri-analisi dei dati dello studio *FOURIER*, condotta dagli autori utilizzando dati regolatori, che evidenzerebbe, a seguito di una ri-aggiudicazione degli eventi, un maggior numero di morti per cause cardiovascolari nel gruppo trattato con evolocumab rispetto al gruppo placebo.

Questa sezione del bollettino si conclude con una panoramica su dieci studi clinici in corso nel 2023 che potrebbero contribuire al progresso della medicina.

Per quanto riguarda gli aspetti regolatori è sembrato utile riportare il richiamo di AIFA relativo alle limitazioni d'uso degli antibiotici fluorochinoloni ad uso sistemico ed inalatorio e, sul fronte europeo, la proposta della Commissione Europea circa una profonda riforma della legislazione farmaceutica, rispetto alla quale è attualmente in corso una consultazione europea aperta a tutti gli *stakeholders* interessati.

Nel n.2 - anno 2023 - di InfoFarma il lettore troverà, come di consueto, la rubrica "*Aggiornamento sui farmaci: Nuove Entità Terapeutiche e Nuove Indicazioni*" e quella dedicata ai "*Nuovi Inserimenti nell'Elenco della L. 648/96*".

Questo numero del bollettino termina con alcune precisazioni relative alle Infografiche sulle patologie infettive più frequenti in medicina generale, pubblicate nel precedente numero.

Buona lettura!

Francesca Bano
Direttore UOC Assistenza Farmaceutica
Territoriale AULSS6

Francesca Bano

Roberta Joppi
Direttore UOC Assistenza Farmaceutica
Territoriale AULSS9

Roberta Joppi



INIBITORI DI POMPA PROTONICA: SUGGERIMENTI PER LA PRATICA CLINICA

1. Gli Inibitori di Pompa Protonica sono tutti uguali?

U. Gallo - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 6 Euganea
R. Joppi - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera

1. Cenni di farmacologia

Gli Inibitori di Pompa Protonica (IPP) sono farmaci antisecretori che riducono l'acidità gastrica attraverso l'inibizione irreversibile della pompa H⁺/K⁺ ATPasi presente nelle cellule parietali gastriche. Gli IPP sono profarmaci e, pertanto, necessitano di essere convertiti nella forma attiva dal basso pH presente nello stomaco. Una volta attivati l'emivita varia tra 0,6-1,9 h a seconda del tipo di principio attivo utilizzato. Gli IPP sono metabolizzati attraverso il sistema citocromiale epatico, principalmente da CYP2C19 e con un contributo minore dal CYP3A4. Questa forma di biotrasformazione risulta ridotta per rabeprazolo e pantoprazolo.

Una volta metabolizzati, gli inibitori di pompa sono escreti per via renale tranne per il lansoprazolo che presenta anche una quota di eliminazione intestinale (**Tabella 1**).¹ L'assunzione continuativa di questi farmaci determina un drastico aumento del pH gastrico; ad esempio, la somministrazione per 3 mesi di omeprazolo 20 mg, in soggetti sani, aumenta la mediana del pH entro un range compreso tra 1,7 a 4,6.² Le linee guida dell'*American College of Gastroenterology* (ACG) evidenziano che tutti gli IPP, utilizzati a dosaggi equivalenti, sono ugualmente efficaci nella risoluzione delle esofagiti causate da reflusso.³

Tabella 1: Principali parametri farmacocinetici degli IPP¹

	Omeprazolo	Esomeprazolo	Lansoprazolo	Pantoprazolo	Rabeprazolo
Emivita (h)	0,6-1 h	1,1 h	0,9-1,6 h	0,9-1,9 h	1 h
Metabolismo epatico	Maggiore (CYP2C19)	Maggiore (CYP2C19)	Maggiore (CYP2C19)	Minore (CYP3A4, CYP2C19)	Minore (CYP3A4, CYP2C19)
	Minore (CYP3A4)	Minore (CYP3A4)	Minore (CYP3A4)		
Eliminazione	Renale	Renale	Renale/fecale	Renale	Renale
Biodisponibilità orale (%)	40-50%	89%	80-90%	77%	52%

2. Rimborsabilità a carico SSN degli IPP

Gli IPP sono rimborsati a carico del SSN nella profilassi dei sanguinamenti gastrointestinali nelle patologie "farmaco-correlate" (Nota AIFA n.14) e nelle patologie "acido-correlate" (Nota AIFA n.485), come rappresentato in forma schematica nelle pagine seguenti.

Indicazioni della Nota AIFA 1

Patologie "farmaco-correlate"⁴

CONSIDERAZIONI GENERALI

- 
- Il trattamento cronico con i Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) può determinare un aumentato rischio di ulcera peptica e delle sue complicanze.
 - 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.
 - L'uso di anticoagulanti e l'età avanzata (65-75 anni) sono condizioni predisponenti al rischio di complicanze gravi ma non raccomandazioni tassative per il trattamento.
 - I pazienti in trattamento combinato, acido acetilsalicilico (ASA) e clopidogrel, per i quali è sconsigliata la somministrazione di Inibitori di Pompa Protonica (IPP), possono effettuare la prevenzione con misoprostolo.

RIMBORSABILITÀ SSN:

Condizione principale:

Pazienti in trattamento cronico farmaci gastrolesivi (FANS, compresa aspirina a basse dosi)



Concomitante presenza di almeno uno dei seguenti fattori di rischio:

- Anamnesi di sanguinamento gastrointestinale
- Concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici
- Età avanzata*



*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.

Tabella 2: Dosaggi equivalenti degli IPP nell'indicazione d'uso relativa alla Nota AIFA n.1⁶

Indicazione da scheda tecnica	Dosaggio Omeprazolo	Dosaggio Esomeprazolo	Dosaggio Rabeprazolo ^a	Dosaggio Lansoprazolo	Dosaggio Pantoprazolo
Profilassi sanguinamenti in trattamento con FANS (o ASA a basse dosi)	20 mg	20 mg	-	15-30 mg	20 mg

a. Le indicazioni per rabeprazolo sono limitate alla sola Nota AIFA n.48.

AVVERTENZE

- Nei pazienti con infezione da *H. pylori* e una storia di sanguinamento gastrico, l'eradicazione dell'infezione risulta equivalente all'omeprazolo nel prevenire una recidiva del sanguinamento gastrico nei pazienti che assumono ASA a basse dosi.
- Nei pazienti che assumono naprossene al posto dell'ASA a basse dosi l'inibitore di pompa risulta più efficace della semplice eradicazione.
- Non è 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.



Indicazioni nelle quali gli inibitori di pompa non sono rimborsati dal SSN



- Paziente con dispepsia o "gastrite".
- Pazienti in trattamento con solo anticoagulante orale o solo cortisonico.
- Pazienti in trattamento con solo antiaggregante P2Y-inibitore (es. clopidogrel, prasugrel).
- Paziente in politerapia.

Indicazioni della Nota AIFA 48

Patologie "acido-correlate"⁵

CONSIDERAZIONI GENERALI

- L'ulcera duodenale è associata a infezione da *H. pylori* nel 90-95% dei casi e l'ulcera gastrica nel 75-85%.
- L'eradicazione dell'infezione previene le recidive dell'ulcera, riducendole al 5-10% o meno.
- L'eradicazione è efficace nei linfomi gastrici *H. pylori*-positivi a basso grado di malignità.
- Il trattamento eradicante è fortemente raccomandato nell'ulcera duodenale e nell'ulcera gastrica, e lo è con particolare enfasi nei soggetti che hanno sofferto un'emorragia da ulcera, per la prevenzione di risanguinamenti.

RIMBORSABILITÀ SSN:



Trattamento a "breve termine"
(massimo 4-6 settimane)

- Ulcera duodenale o gastrica *H. pylori* positiva
- Ulcera duodenale o gastrica *H. pylori* negativa (1° episodio)
- Reflusso gastroesofageo (GE) con o senza esofagite (1° episodio)



Trattamento a "lungo termine"
(da rivalutare dopo 1 anno)

- Sindrome di Zollinger-Ellison
- Ulcera *H. pylori* negativa recidivante
- Reflusso GE con o senza esofagite recidivante



Tabella 3: Dosaggi equivalenti degli Inibitori di Pompa Protonica (IPP) nell'indicazione d'uso relativa alla Nota AIFA n.48⁶

Principali indicazioni da scheda tecnica ^a	Dosaggio Omeprazolo	Dosaggio Esomeprazolo	Dosaggio Rabepirazolo	Dosaggio Lansopirazolo	Dosaggio Pantopirazolo
Trattamento sintomatico del reflusso gastro-esofageo (mantenimento, da rivalutare)	10-20 mg	20 mg	10-20 mg	15-30 mg	20-40 mg

a. Per le altre indicazioni (es. trattamento dell'ulcera duodenale o della sindrome di Zollinger Ellison), fare riferimento alle relative schede tecniche.

AVVERTENZE

- L'eradicazione di *H. pylori* è vantaggiosa nella prevenzione dell'insorgenza di carcinoma gastrico.
- Se la malattia da reflusso GE è associata a infezione da *H. pylori*, l'eradicazione del batterio può essere indicata se il reflusso è associato a ulcera peptica o a gastrite cronica grave istologicamente documentata o se il controllo dei disturbi richiede trattamento ininterrotto con dosi elevate di IPP (per es. omeprazolo, dosi pari o superiori a 20 mg/die).
- Il trattamento eradicante va effettuato solo nei casi di dispepsia associata a presenza di ulcera gastrica o duodenale.



Indicazioni nelle quali gli inibitori di pompa non sono rimborsati dal SSN



- Paziente con dispepsia o "gastrite".
- Pazienti in trattamento con solo anticoagulante orale o solo cortisonico.
- Pazienti in trattamento con solo antiaggregante P2Y-inibitore (es. clopidogrel, prasugrel).
- Paziente in politerapia.

3. Costi degli IPP a carico del Servizio Sanitario Nazionale

Nella **Figura 1** sono rappresentati i costi a carico del SSN degli IPP nelle diverse declinazioni di dosaggio: omeprazolo e rabeprazolo rappresentano i farmaci con un costo più vantaggioso per il SSN. A questo proposito, è necessario sottolineare che rabeprazolo non ha l'indicazione in scheda tecnica per le patologie "farmaco-correlate" (Nota AIFA n.1). In tema di costi, preme rilevare che esistono differenze tra i diversi confezionamenti presenti in commercio: le confezioni da 14 cps presentano un costo superiore rispetto a quelle da 28 cps (**Tabella 4**).

Figura 1: Inibitori di Pompa Protonica (confezioni da 28 capsule): costo per 28 giorni di terapia aggiornato al 13.06.23⁶

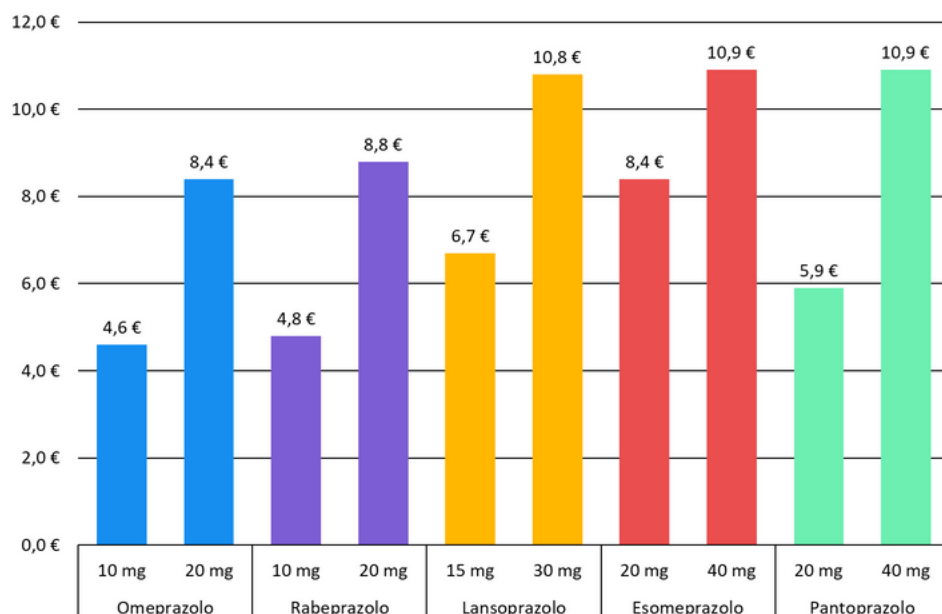


Tabella 4: Differenza di costo dei confezionamenti da 28 cps vs 14 cps⁶

Principio attivo	Dosaggio	Costo/unità (conf. 14 cps)	Costo/unità (conf. 28 cps)	Diff. conf. 28 cps Vs conf. 14 cps
Omeprazolo	10 mg	0,22 €	0,17 €	-25%
	20 mg	0,40 €	0,30 €	-25%
Rabeprazolo	10 mg	0,23 €	0,17 €	-25%
	20 mg	0,42 €	0,32 €	-25%
Lansoprazolo	15 mg	0,28 €	0,24 €	-13%
	30 mg	0,44 €	0,38 €	-13%
Esomeprazolo	20 mg	0,42 €	0,30 €	-28%
	40 mg	0,55 €	0,39 €	-29%
Pantoprazolo	20 mg	0,28 €	0,21 €	-25%
	40 mg	0,52 €	0,39 €	-25%

Key Messages



A dosaggi equivalenti, gli IPP sono **ugualmente efficaci** nella risoluzione delle esofagiti causate da reflusso gastroesofageo.

La prescrizione degli IPP deve avvenire esclusivamente secondo le indicazioni e i tempi previsti dalla **Nota AIFA n.1** (patologie “farmaco-correlate”) e **Nota AIFA n.48** (patologie “acido-correlate”).



Omeprazolo e rabeprazolo presentano un costo di trattamento/mese più basso per il SSN. Quest'ultimo, tuttavia, non ha l'indicazione per la prescrizione in Nota AIFA n.1.

I confezionamenti da 28 cps, rispetto a quelli da 14 cps, **hanno un costo più basso per il SSN.**



Bibliografia

- 1.Turshudzhyan A, Samuel S, Tawfik A et al. Rebuilding trust in pump inhibitor therapy. World J Gastroenterol 2022; 28(24): 2667-2679
- 2.Delchier JC, Benamouzing R, Stanescu L et al. Twenty-four-hour intragastric acidity and plasma gastrin during 3-month treatment with omeprazole in healthy subjects. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11:747-753
- 3.Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman F et al. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2022; 117:27-56. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001538>
- 4.Agenzia Italiana del Farmaco. Nota AIFA 1. Disponibile al sito: www.aifa.gov.it/nota-01 (accesso verificato il 13.06.23)
- 5.Agenzia Italiana del Farmaco. Nota AIFA 48. Disponibile al sito: www.aifa.gov.it/nota-48 (accesso verificato il 13.06.23)
- 6.Compendio Farmaceutico - Farmadati Italia (aggiornamento al 13.06.2023). Disponibile al sito: <https://gallery.farmadati.it>

2. Considerazioni dalla Lettura dei Dati Locali di Prescrizione degli Inibitori di Pompa Protonica

U. Gallo - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 6 Euganea

L. Trentin - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera

R. Joppi - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera

X. Taci - Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Padova

A. Trotter - Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Padova

F. Bano - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 6 Euganea

Obiettivo dell'analisi

Scopo di questo contributo è quello di descrivere l'impiego di farmaci antiacidi e/o antisecretivi, erogati dalle farmacie del territorio (c.d. flusso convenzionata) e di evidenziare alcuni ambiti per un miglioramento prescrittivo di questi medicinali con particolare riferimento a:

- prevalenza di utilizzo;
- tipologia di Inibitori di Pompa Protonica (IPP) e dosaggi prescritti;
- durata dei trattamenti per patologie "acido-correlate" (Nota AIFA n.48);
- potenziali interazioni farmacologiche con altri farmaci assunti contemporaneamente.

I dati sono stati estratti dal data warehouse regionale (DWH, SAS-Studio) e sono riferiti alla popolazione residente nell'Ulss 6 Euganea e Ulss 9 Scaligera (1,8 milioni di abitanti).

1. Prevalenza della popolazione in trattamento con farmaci antiacidi/antisecretivi e relativa spesa

Metodologia utilizzata

Sono state estratte tutte le prescrizioni, riferite agli anni 2017-2022, dei seguenti farmaci antiacidi/antisecretivi: H₂-antagonisti (A02BA), misoprostolo (A02BB), inibitori di pompa (A02BC) e altri antiacidi quali, ad esempio, alginati e sucralfato (A02BX). Per il calcolo della prevalenza è stata utilizzata la popolazione residente in ciascun anno indice (dato ISTAT).

Risultati e considerazioni

Come si evince dalla **Figura 1**, la prescrizione di almeno una confezione/anno di un antiacido e/o antisecretivo ha interessato una persona su 10 in tutto il periodo di osservazione, con una prevalenza d'uso leggermente superiore nell'Ulss 9 Scaligera (13%) rispetto all'Ulss 6 Euganea (12%).

Nel 2022, i farmaci antiacidi/antisecretivi hanno rappresentato il 5,9% della spesa in convenzionata per la

provincia di Padova (€ 5,5 milioni) e il 7% per quella di Verona (€ 6,5 milioni).

Come riportato nella **Tabella 1**, gli IPP sono i farmaci maggiormente utilizzati e presentano una prevalenza media annuale pari al 12-13%.

In entrambe le Aziende Sanitarie la prescrizione di sucralfato/alginati risulta in riduzione mentre è trascurabile l'impiego di misoprostolo e di H₂-antagonisti. Nel primo caso il motivo è probabilmente da ricondursi ad una maggiore frequenza di eventi avversi gastrointestinali (nausea, diarrea) dell'analogo sintetico della PGE-1. Al contrario, la bassa prevalenza d'uso degli antagonisti del recettore H₂ è dovuta alla loro minore efficacia nella profilassi dei sanguinamenti gastrointestinali rispetto agli IPP e al recente ritiro dal commercio di ranitidina dovuto al riscontro, nella materia prima, di una impurezza potenzialmente cancerogena (N-nitrosodimetilammina, NMDA).¹

Figura 1: Prevalenza annuale di utilizzo di farmaci antiacidi/antisecretivi e relativa spesa netta (2017-2022)

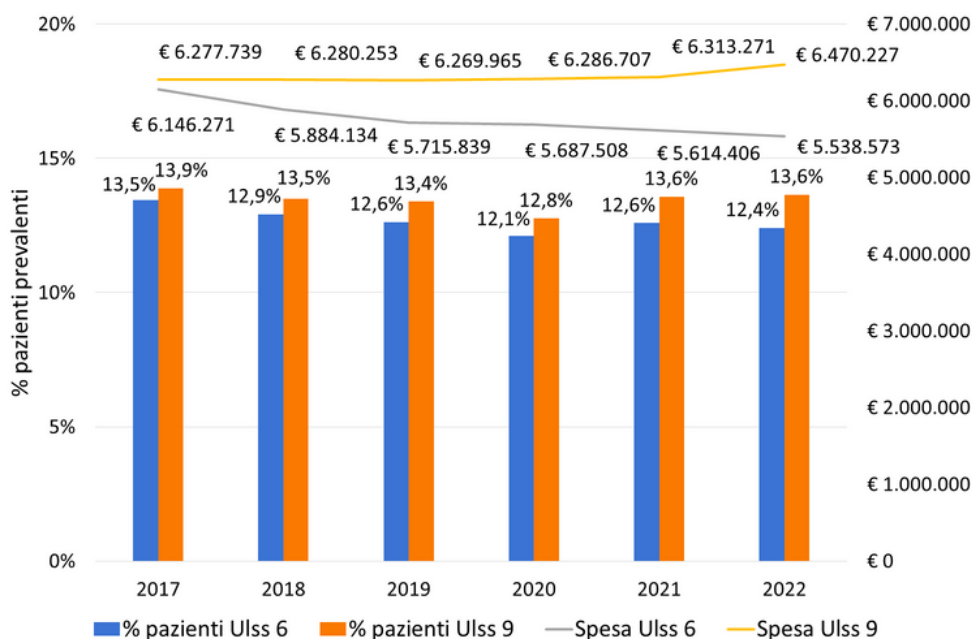


Tabella 1: Prevalenza annuale di utilizzo di farmaci antiacidi/antisecretivi (2018-2022)

	Inibitori di pompa		Altri antiacidi		H ₂ -antagonisti		Misoprostolo	
Anno	Ulss 6	Ulss 9	Ulss 6	Ulss 9	Ulss 6	Ulss 9	Ulss 6	Ulss 9
2018	11,3%	11,9%	2,7%	2,1%	0,7%	1,0%	0,02%	0,01%
2019	11,2%	12,1%	2,8%	2,2%	0,6%	0,9%	0,01%	0,01%
2020	11,0%	11,9%	2,6%	2,0%	0,03%	0,03%	0,01%	0,01%
2021	11,5%	12,8%	2,5%	2,0%	0,08%	0,05%	0,01%	0,01%
2022	11,7%	13,2%	1,6%	1,3%	0,1%	0,1%	0,01%	0,01%

2. Caratteristiche dei pazienti in trattamento con IPP

Metodologia utilizzata

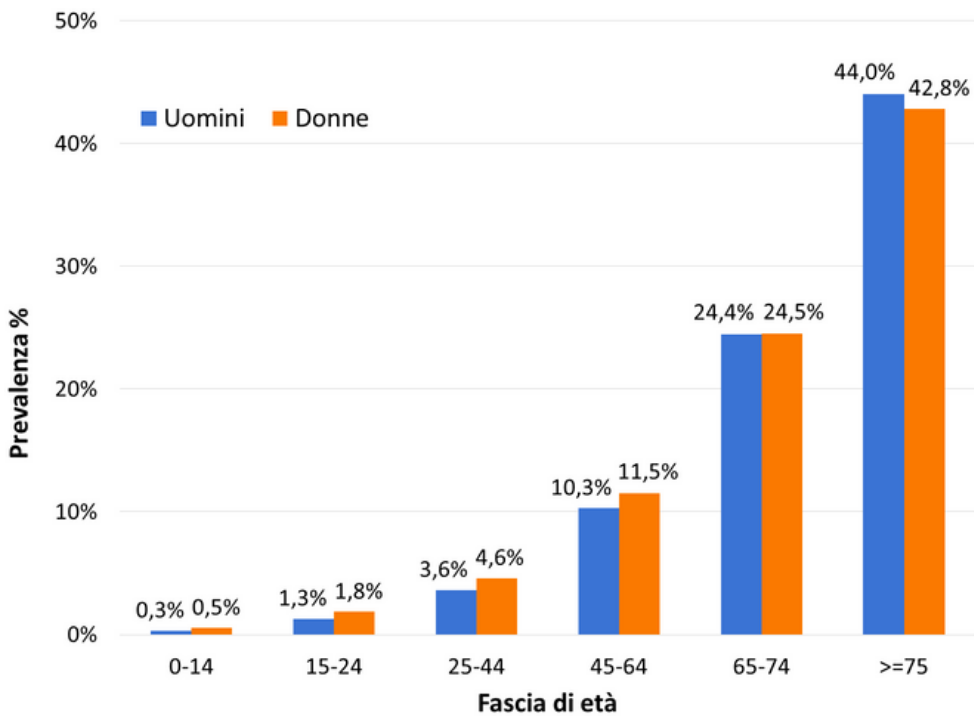
Per questa analisi è stato preso l'anno 2022 come riferimento. Dal DWH regionale sono state estratte tutte le erogazioni effettuate in regime di convenzionata riferite agli inibitori di pompa (A02BC).

Risultati e considerazioni

Dall'analisi delle prescrizioni si riscontra un incremento dell'uso degli IPP correlato con l'età (**Figura 2**). L'uso di questi farmaci risulta essere molto diffuso, con una prevalenza del 12,5% nella

popolazione generale e che supera il 40% nella fascia di età ≥75 anni. Complessivamente, l'utilizzo degli IPP tende ad essere maggiore nelle donne (13,6%) rispetto agli uomini (11,3%) [OR 1,23; IC 95% 1,22-1,24]. Questo dato è in accordo con quanto riportato sia dall'Osservatorio nazionale sia da altri studi internazionali.²⁻³ Su questo aspetto, alcuni Autori suggeriscono che il maggior utilizzo di IPP nelle donne sia dovuto alla loro maggiore esposizione a Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) a causa di una più alta prevalenza di patologie muscolo-scheletriche e reumatiche osservate in questa popolazione.⁴

Figura 2: Prevalenza % di utilizzo di IPP per fasce di età e sesso (Ulss 6 + Ulss 9, anno 2022)



3. Tipologia e dosaggi di IPP utilizzati

Metodologia utilizzata

Per valutare nel tempo eventuali variazioni riguardo la tipologia di IPP utilizzati e i relativi dosaggi, sono state analizzate tutte le erogazioni relative al periodo 2017-2022, effettuate dalle farmacie del territorio.

I dosaggi degli IPP sono stati classificati come segue, in accordo con quanto riportato dalle linee guida NICE:⁵

- IPP a "dosaggio ridotto": omeprazolo 10 mg, rabeprazolo 10 mg, lansoprazolo 15 mg, pantoprazolo 20 mg, esomeprazolo 20 mg.
- IPP a "dosaggio pieno": omeprazolo 20 mg, rabeprazolo 20 mg, lansoprazolo 30 mg, pantoprazolo 40 mg, esomeprazolo 40 mg.

I consumi per tipologia di principio attivo sono stati espressi in termini di DDD (Dose Definita Die) mentre quelli relativi ai dosaggi sono stati espressi in unità posologiche.

Risultati e considerazioni

Nel corso del periodo 2017-2022, la tipologia di IPP

prescritti nell'Ulss 6 e 9 è rimasta sostanzialmente invariata (**Figura 3**). I 3/4 delle unità posologiche prescritte (73%) è rappresentato da molecole a maggior costo per il SSN quali lansoprazolo, esomeprazolo e pantoprazolo mentre il più "economico" omeprazolo rappresenta quasi 1/4 dei consumi. Il limitato impiego di rabeprazolo (3%) può trovare, in parte, spiegazione per l'assenza dell'indicazione d'uso nelle patologie farmaco-correlate (Nota AIFA n.1).

Anche il dosaggio degli IPP è rimasto costante nel tempo; i 2/3 delle unità posologiche prescritte è rappresentato da "dosaggi pieni" mentre il rimanente 1/3 dai "dosaggi ridotti" (**Figura 4**). A questo proposito, è importante sottolineare che le linee guida del NICE, quelle dell'*American College of Gastroenterology* (ACG) e le raccomandazioni dei Medici di Medicina Generale canadesi suggeriscono, nel trattamento del reflusso gastroesofageo, l'impiego di un IPP al più basso dosaggio, prevedendo un eventuale incremento della dose solamente in caso di sintomatologia non controllata.⁵⁻⁷

Figura 3: Tipologia di IPP prescritti (Ulss 6 + Ulss 9, anni 2017-2022)

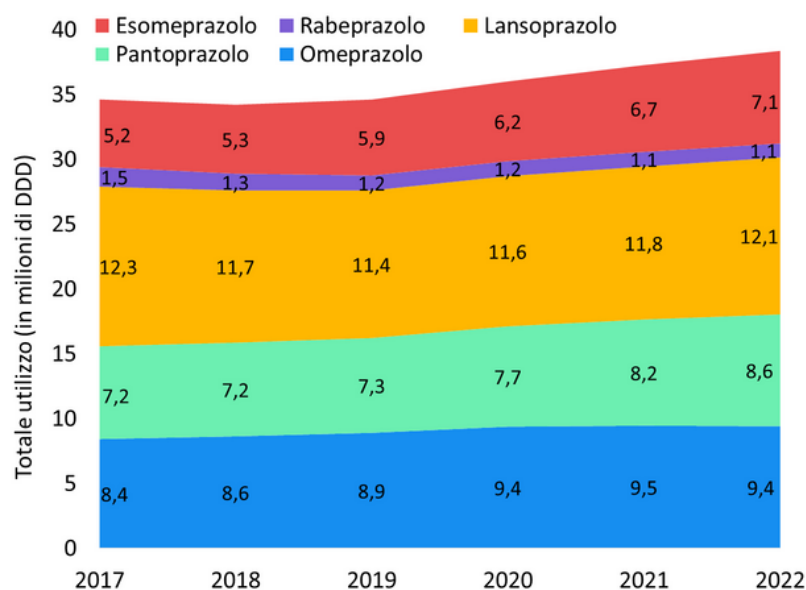
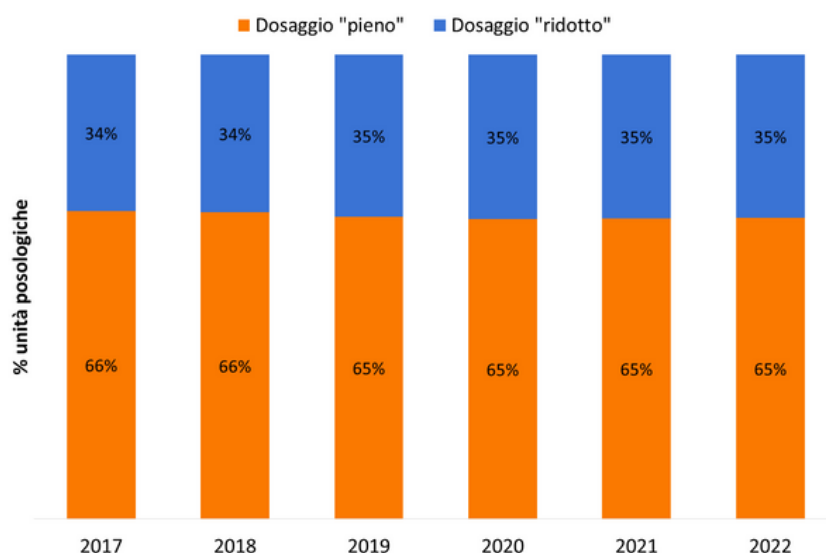


Figura 4: Tipologia di dosaggi di IPP prescritti (Ulss 6 + Ulss 9, anni 2017-2022)



4. Analisi della durata delle terapie per le patologie “acido-correlate” (Nota AIFA n.48)

Metodologia utilizzata

Allo scopo di calcolare la prevalenza d'uso nel tempo degli IPP per le patologie acido-correlate (es. ulcera peptica, reflusso gastroesofageo) sono stati selezionati i soggetti dell'Ulss 6 e Ulss 9 che, nel corso del 2022, hanno utilizzato almeno tre confezioni di IPP (A02BC) al netto degli utilizzatori di FANS (M01AB, M01AC, M01AE, M01AH, M01AX) o aspirina a basse dosi (B01AC06). Per questi ultimi pazienti, al fine di escludere trattamenti “occasional”, è stata considerata l'erogazione di almeno tre confezioni/anno di FANS o aspirina.

Sono state considerate come continuative le terapie con IPP prescritte (almeno 56 unità posologiche/anno) in tutti gli anni di osservazione (2018-2022).

Risultati e considerazioni

Come riportato nella **Figura 5**, i 2/3 (67%) dei soggetti in trattamento con IPP nel 2022, presumibilmente per patologie acido-correlate, risultano aver iniziato la terapia già tre anni prima.

Tale percentuale rimane ancora molto elevata, considerando i soggetti già in trattamento dal 2018 che rappresentano quasi la metà (48%) della popolazione prevalente del 2022. Le percentuali osservate sono in accordo con quanto già riportato da altri studi osservazionali.⁸

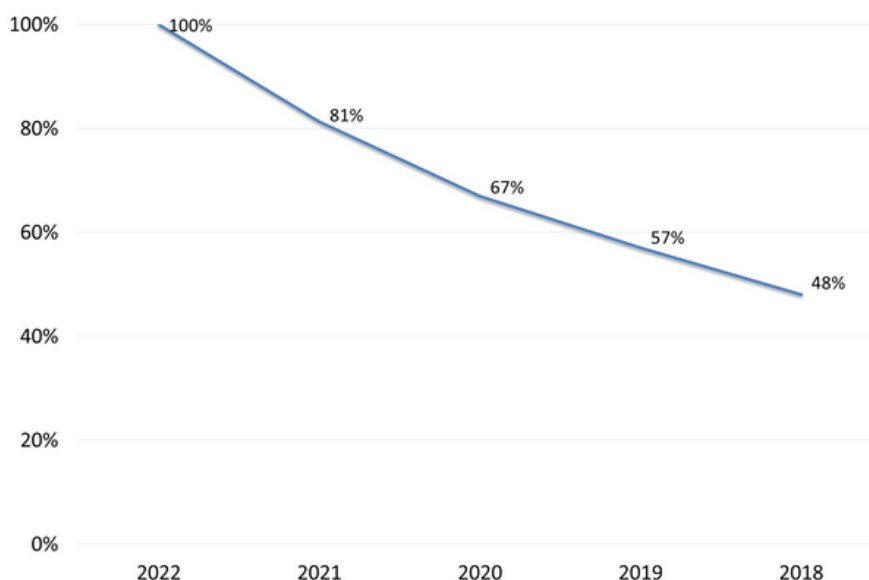
Per quanto concerne la durata del trattamento con IPP, si evidenzia che la Nota AIFA n.48 prevede, per la rimborsabilità SSN, le seguenti due declinazioni temporali:

- *Trattamento a “breve termine”* fino a quattro settimane (occasionalmente sei settimane): ulcera duodenale o gastrica positiva per *H. pylori*; in associazione con farmaci eradicanti l'infezione (1-2 settimane); ulcera duodenale o gastrica *H. pylori* negativa (1° episodio); reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (1° episodio).
- *Trattamento “prolungato”* (da rivalutare dopo un anno): sindrome di Zollinger-Ellison; ulcera gastroduodenale *H. pylori*-negativa (recidivante); reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante).

A questo proposito, preme evidenziare le seguenti raccomandazioni tratte dalle recenti linee guida dell'*American College of Gastroenterology* (ACG) per quanto riguarda la diagnosi e il trattamento del reflusso gastroesofageo:⁷

1. la rilevazione endoscopica di una esofagite di grado Los Angeles A non può essere sufficiente per stabilire una diagnosi definitiva di reflusso gastroesofageo;
2. il trattamento con IPP deve iniziare con il più basso dosaggio efficace e la terapia deve essere sospesa dopo otto settimane;
3. in caso di trattamenti prolungati per il reflusso (qualora ritenuti appropriati), il paziente deve ricevere tutte le informazioni in merito ai potenziali rischi a lungo termine (es. fratture associate a osteoporosi, infezioni intestinali, ecc.).

Figura 5: % di pazienti trattati con IPP dal 2018 al 2022 in Nota AIFA n.48 (calcolati sui prevalenti 2022)



5. Potenziali interazioni tra IPP e altri farmaci concomitanti

Metodologia utilizzata

L'obiettivo di questa analisi è quello di rilevare le potenziali interazioni clinicamente rilevanti tra IPP e altri medicinali assunti dal paziente. A questo scopo sono stati selezionati tutti i soggetti dell'Ulss 6 e 9 che nel corso del 2022 hanno ricevuto almeno un'erogazione di un IPP (A02BC).

Come farmaci interagenti con gli IPP sono stati considerati tutti quei principi attivi tracciati dalla banca dati Micromedex in grado di determinare interazioni “maggiori” (clinicamente significative). Sono state valutate come concomitanti tutte le erogazioni dei farmaci interagenti effettuate 15 giorni prima o dopo l'inibitore di pompa. Per l'analisi sono stati

considerati tutti i seguenti flussi della farmaceutica: convenzionata, distribuzione per conto, distribuzione diretta e somministrazione ambulatoriale.

Risultati e considerazioni

Nel corso del 2022 circa 30.000 assistiti hanno assunto contemporaneamente un IPP e un farmaco potenzialmente interagente. In altri termini, 1/10 pazienti (11,4%), che ha fatto uso di un IPP, ha presentato almeno una interazione farmacologica definita come clinicamente significativa dalla banca dati Micromedex (**Tabella 2**).

Tabella 2: Prevalenza delle interazioni maggiori tra IPP e altri farmaci

Azienda Sanitaria	N. pazienti con almeno 1 interazione maggiore	N. pazienti con IPP	% pazienti con almeno 1 interazione maggiore
Ulss 6 Euganea	13.241	108.526	12,2%
Ulss 9 Scaligera	12.920	121.709	10,6%
Totale	26.161	230.235	11,4%

Come riportato nella **Figura 6**, i 2/3 (68%) delle interazioni riguardano farmaci con uno stretto range terapeutico come clopidogrel (n=12.074; 40,3%), warfarin (n=5.188; 17,3%) e digossina (n=3.027; 10,1%).

Quasi 1/5 delle interazioni maggiori con IPP riguardano farmaci antineoplastici o immunosoppressori, con particolare riferimento a metotrexato (n=3.019; 10,1%), tacrolimus (n=1.022; 3,4%) e micofenolato (n=1.009; 3,4%). Nella maggior parte delle interazioni l'IPP coinvolto è lansoprazolo (39%), seguito da pantoprazolo (26%) ed

omeprazolo (21%); questi valori sono, comunque, correlati alla diversa prevalenza d'uso degli IPP utilizzati a livello locale.

Quasi i 3/4 (72%) delle interazioni degli inibitori di pompa sono da ricondursi ad una inibizione citocromiale indotta da questi farmaci. In particolare, nel 58% dei casi l'interazione comporta una riduzione dell'efficacia del farmaco concomitante (soprattutto clopidogrel), mentre nel rimanente 42% ad un aumento della sua tossicità (**Figura 7**). Per quanto riguarda quest'ultimo aspetto, la tossicità è correlata al rischio di aritmie dovuto al concomitante utilizzo di digossina o citalopram (18%), conseguente all'allungamento dell'intervallo QTc, o alla potenziale comparsa di discrasie ematiche (15%) dovute, principalmente, alla diminuzione dell'eliminazione del metotrexato.

Con riferimento all'interazione tra IPP e clopidogrel (profarmaco) il meccanismo è da attribuirsi all'inibizione citocromiale indotta dagli IPP che impedisce la conversione nella sua forma attiva, con conseguente riduzione dell'efficacia antiaggregante. Su questo aspetto, una recente metanalisi ha rilevato che il concomitante uso di IPP e clopidogrel si associa ad aumento del 30% del rischio di eventi cardiovascolari rispetto ai non utilizzatori di inibitori di pompa (RR 1,30; IC 95% 1,15-1,48; P<0,001).

Benché basata su dati non robusti, l'analisi statistica evidenzia un aumentato rischio per tutti gli IPP ma non per il rabeprazolo (HR 1,32; IC 95% 0,69-2,53; P=0,40).¹⁰

Per quanto riguarda l'associazione tra IPP e metotrexato che, potenzialmente, può dare origine a discrasie ematiche, l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) raccomanda di evitare, quando possibile, la co-somministrazione di questo farmaco con un IPP.¹¹

Figura 6: Tipologia di farmaci che presentano interazioni maggiori con IPP (Ulss 6 + Ulss 9, anno 2022)

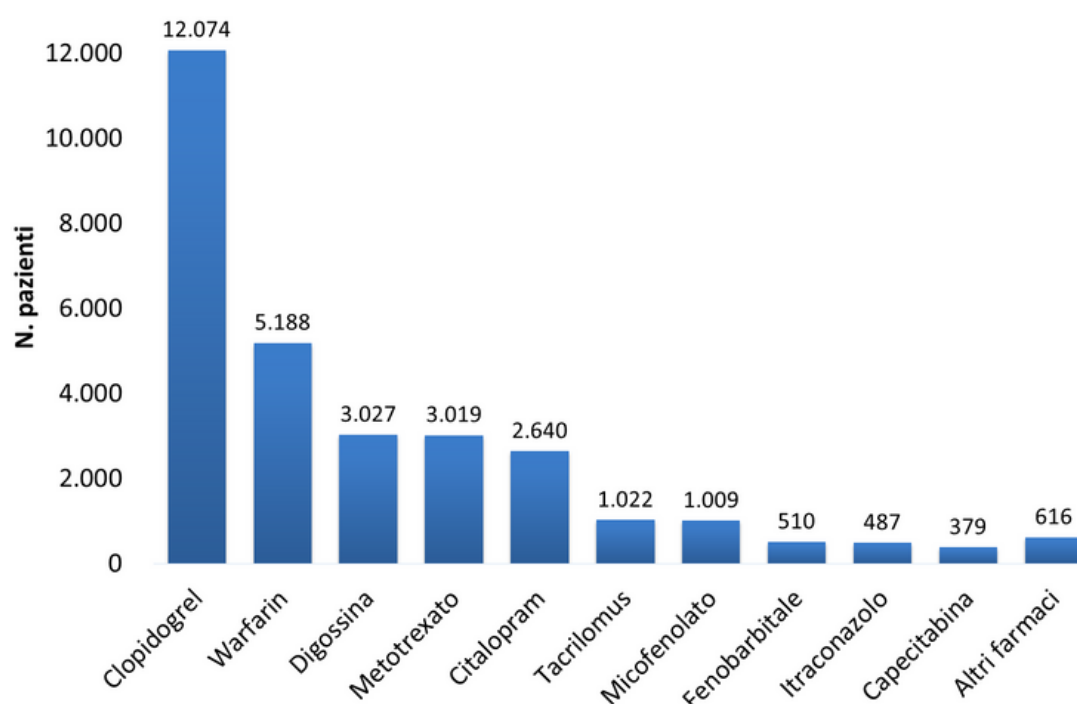
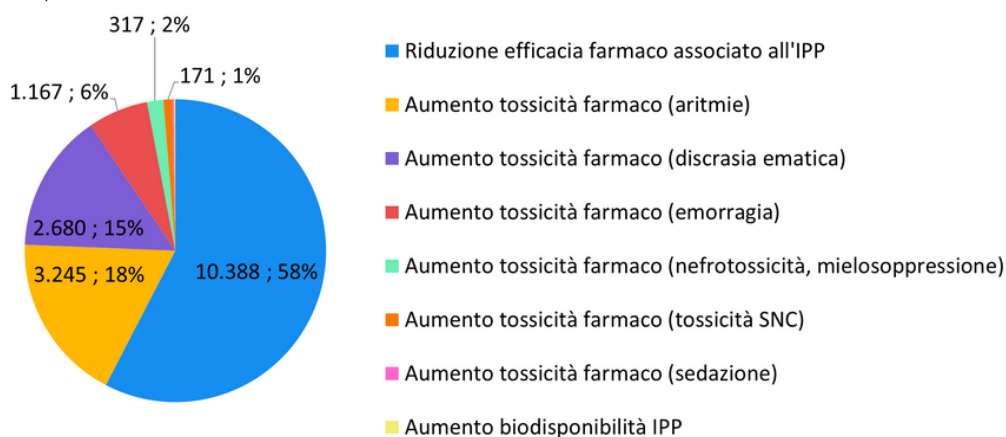


Figura 7: Tipologia di potenziale rischio associato all'interazione con IPP (Ulss 6 + Ulss 9, anno 2022)



Key Messages



Gli IPP sono farmaci molto utilizzati nella popolazione: nel periodo analizzato, ogni anno **1 paziente su 10** ha ricevuto almeno una confezione di questi medicinali (senza considerare la quota di acquisto privata), con una prevalenza d'uso costante in tutti gli anni di osservazione.

L'uso degli IPP aumenta con l'età: 1 paziente su 4 con età ≥ 75 anni utilizza questi farmaci. Rispetto ai maschi, le **donne** registrano un consumo superiore (+23%).



Lansoprazolo e pantoprazolo rappresentano oltre la metà degli IPP maggiormente prescritti. Al contrario, l'uso di **omeprazolo** e **rabeprazolo**, con un costo di trattamento/mese più basso per il SSN, è più limitato.

Solo 1/3 delle prescrizioni di IPP riguarda dosaggi "ridotti" (consigliati, generalmente, nel trattamento iniziale del reflusso gastroesofageo).



Quasi **la metà dei pazienti (48%)**, che presumibilmente utilizza un IPP per patologie acido-correlate (soprattutto per reflusso gastroesofageo), **assume cronicamente questi farmaci da almeno sei anni**. Al contrario la Nota AIFA n.48 raccomanda una rivalutazione, almeno annuale, anche in relazione ai potenziali eventi avversi nel lungo termine.

Un paziente su 10 (11,4%) che utilizza un IPP presenta una interazione clinicamente rilevante da ricondursi, principalmente, ad una inibizione del sistema citocromiale che determina una riduzione oppure un aumento dell'effetto del farmaco associato.



Bibliografia

1. Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). Sospensione dei medicinali a base di ranitidina (30 aprile 2020). Disponibile al sito: www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2020-04-30_Ranitidina_EMA_communication_ITA.pdf (accesso verificato il 10.06.2023)
2. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). L'uso dei farmaci in Italia (2021). Disponibile al sito: www.aifa.gov.it/documents/20142/1740782/Rapporto-OsMed-2021.pdf (accesso verificato il 10.06.2023)
3. Hálfðánarson O, Pottegård A, Björnsson ES et al. Proton-pump inhibitors among adults: a nationwide drug-utilization study. *Therap Adv Gastroenterol* 2018. doi: 10.1177/1756284818777943
4. Davis JS, Lee HY, Kim, J et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in US adults: Changes over time and by demographic. *Open Heart* 2017, 4, e000550
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management, guidance and guidelines. Disponibile al sito: www.nice.org.uk/guidance/cg184
6. Farrel B, Pottier K, Thompson W et al. Deprescribing proton pump inhibitors: evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2017; 63(5):354-364
7. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman F et al. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2022; 117:27-56. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001538>
8. Danieals B, Pearson SA, Buckley NA et al. Long term use of proton pump inhibitors: whole of population pattern in Australia 2013-2016. *Ther Adv Gastroenterol* 2020; 13:1-11. doi: 10.1177/1756284820913
9. Micromedex. Drug interactions. Disponibile al sito: www.micromedexsolutions.com (accesso verificato il 10.06.2023)
10. Dongyoung L, Je Sang K, Beom JK et al. Influence of individual proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients receiving clopidogrel following percutaneous coronary intervention. *Medicine* 2021. doi: 10.1097/00000000000027411
11. Raoul JL, Moreau-Bachelard C, Gilibert M et al. Drug-drug interactions with proton pump inhibitors in cancer patients: an underrecognized cause of treatment failure. *ESMO Open* 2023. doi: doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.100880

3. Manifestazioni atipiche della malattia da reflusso gastroesofageo

M. Azzurro - UOC di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale Mater Salutis di Legnago

Le manifestazioni atipiche o extraesofagee del reflusso gastroesofageo (RGE) comprendono tosse, laringiti, asma ed erosioni dentali. Associazioni sono state proposte anche con faringiti, sinusiti, fibrosi polmonare idiopatica e otite media ricorrente.

Il quadro più rilevante, per epidemiologia e difficoltà di gestione, è la “malattia da reflusso laringo-esofageo”, conseguente al refluire del contenuto acido gastrico nelle prime vie respiratorie ed associata a sintomi come tosse, vellicio, disfonia, globo, rinorrea, ristagno di muco e bisogno di “schiarirsi spesso la gola”.

Essa è molto frequente ma non è disponibile una agevole definizione diagnostica. Ci si avvale, infatti, di diversi questionari sintomatologici e dei rilievi della faringo-laringoscopia. Tuttavia, né gli uni né gli altri sono patognomonic. Basti pensare che studi dedicati hanno confermato la presenza di RGE in meno del 40% delle diagnosi laringoscopiche.

Nei casi in cui l'anamnesi evidenzia sintomi atipici, in assenza di quelli tipici, la diagnosi di reflusso laringo-faringeo è possibile, benché ancora più difficile da stabilire. Sarebbe dirimente eseguire una pH-impedenziometria esofagea che, tuttavia, è un'indagine di 2° livello, impegnativa e poco adatta ad un impiego diffuso.

Pertanto, c'è un rischio reale di sovrastima di tale patologia, spesso senza una accurata esclusione di altri possibili agenti

irritanti come alcol e fumo o di allergie o di presenza di “ipersensibilità laringea”.

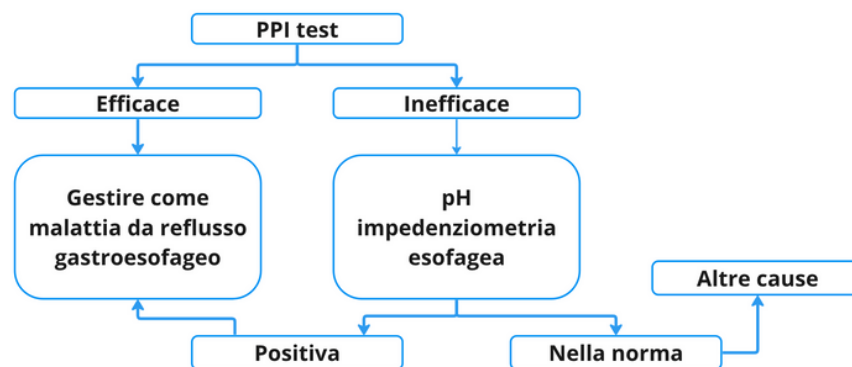
Tale incertezza si ripercuote sul consumo di IPP, la cui iniziale prescrizione empirica è condivisibile (anche come test diagnostico); tuttavia tali farmaci si traducono, spesso, in trattamenti inadeguati per posologia, durata, irrazionali associazioni con antiacidi ad alte dosi e assenza di verifica di efficacia.

Alcuni studi hanno dimostrato l'inefficacia nel lungo periodo di alcuni IPP, mentre altri hanno verificato che la loro efficacia è sovrapponibile a quella degli alginati. Nelle più recenti, ed autorevoli, linee guida il PPI-test consigliato prevede trattamenti che vanno da una somministrazione al giorno per otto settimane fino ad una doppia somministrazione per 12 settimane. Elaborando con buonsenso tali indicazioni si può suggerire una doppia somministrazione per tre settimane, seguita da singola somministrazione + antiacido serale per altre 3-4 settimane.

Possibile proposta di gestione del Paziente con sintomi atipici (**Figura 1**):

- Considerare altre cause oltre a RGE;
- NO gastroscopia, laringoscopia e ricerca pepsina salivare come test diagnostici iniziali.

Figura 1: Possibile proposta di gestione del paziente con sintomi atipici



4. Modalità per un “deprescribing”

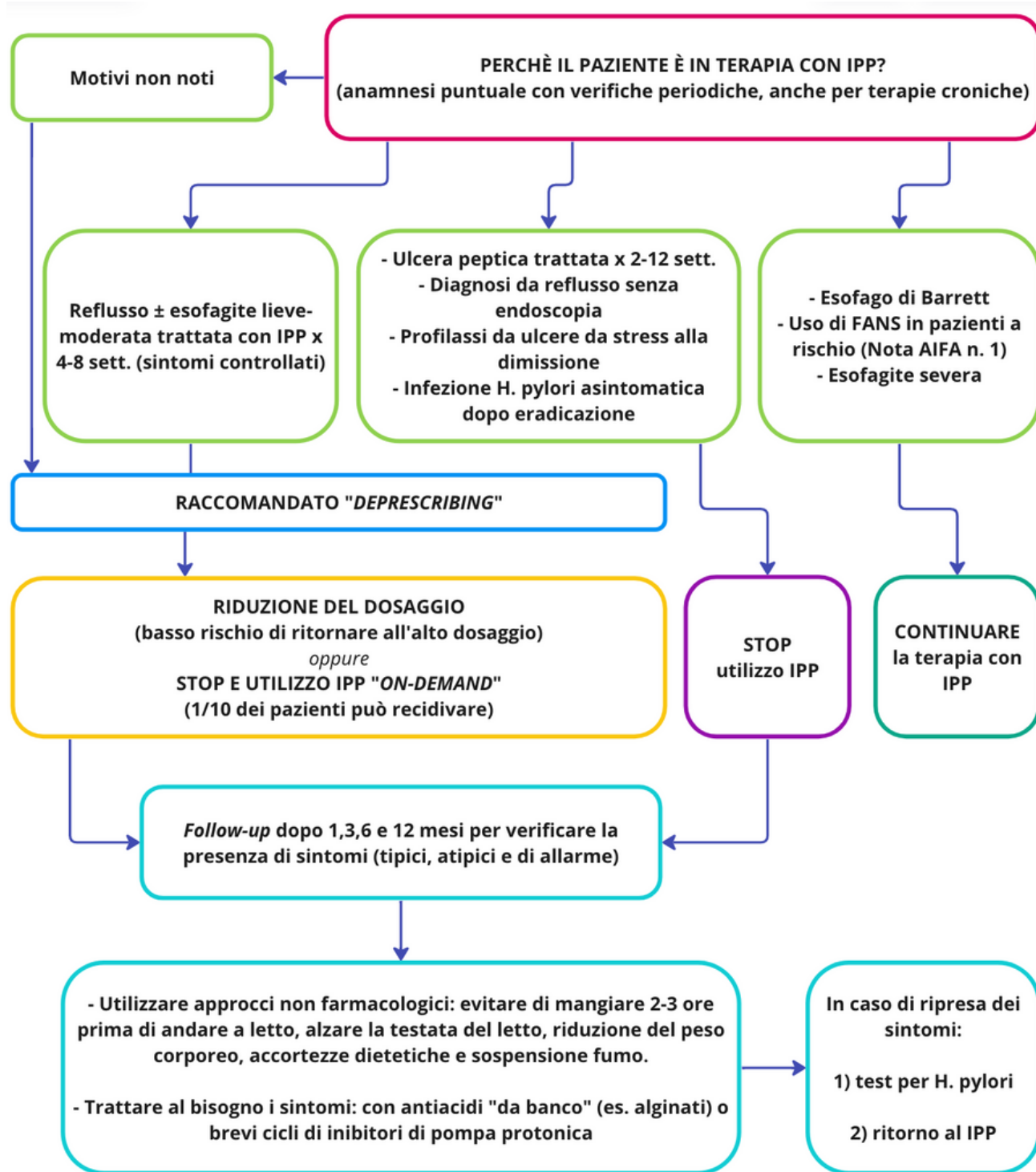
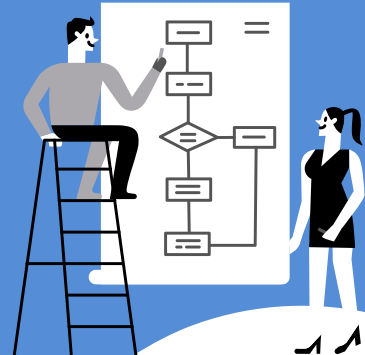
M. Azzurro - UOC di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale Mater Salutis di Legnago

Nella pagina seguente viene presentata una rappresentazione grafica della modalità per la de-prescrizione (*deprescribing*) degli IPP in Nota AIFA n.48.

Bibliografia

- ACG clinical guideline for the diagnosis and management of GERD. Am J Gastroent 2022
- Ear, nose and throat (ENT) manifestation and complication of reflux. Review. Frontline Gastroenterology 2021
- AGA clinical practice update on personalized approach to the evaluation and management of GERD: expert review. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2022
- Use of PPI to treat persistent throat symptoms: multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial. BMJ 2021
- Farrell B., Pottier K., et al.: Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. Can Fam Physician. 2017; 63(5): 354-364.

DE-PRESCRIZIONE DEGLI INIBITORI DI POMPA IN NOTA AIFA 48



5. Prescrizioni degli Inibitori di Pompa Protonica: i dati del network MilleinRete

Alessandro Battaglia - SVEMG, Scuola Veneta di Medicina generale

Bruno Franco Novelletto - SVEMG, Scuola Veneta di Medicina generale

Massimo Fusello - SVEMG, Scuola Veneta di Medicina generale

1. Introduzione

MilleinRete¹ è un prodotto della Scuola Veneta di Medicina Generale, istituita nel 2001 per scopi di formazione e ricerca.² Il network epidemiologico al 31 dicembre 2022 è nutrito dalle cartelle elettroniche di 74 Medici di Medicina Generale (MMG) distribuiti in sei province venete. Il dataset MilleinRete, al 31 dicembre 2022, è rappresentato da 130.563 assistiti attivi nel corso dell'anno. Il campione ha una struttura anagrafica altamente rappresentativa della popolazione veneta (dato ISTAT).

Rispetto all'analisi delle prescrizioni di Inibitori di Pompa Protonica (IPP) effettuate dai MMG del nostro campione, è stato valutato il profilo prescrittivo con due modalità diverse. Nel primo approccio si sono considerate, come unità di analisi, le singole prescrizioni relative al triennio 2020-2022; al contrario, nel secondo, come unità di analisi, è stato utilizzato il paziente, valutando i trattati con IPP nell'anno solare 2022.

Per rilevare l'impiego degli IPP in Nota AIFA n.1 (patologie "farmaco-correlate"), sono stati identificati come "certi" i pazienti con tre o più prescrizioni di aspirina a basse dosi (ASA) o di Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) nell'anno indice e presenza di almeno una delle seguenti condizioni:

- a) emorragie nell'anamnesi clinica;
- b) prescrizione di tre o più confezioni di anticoagulanti o di cortisonici nell'anno indice.

Sono state definite come "situazioni incerte", quelle caratterizzate dalla presenza di un'ulcera peptica anamnestica. Infatti, dai dati storici è impossibile stabilire se l'ulcera del paziente rispondeva o meno ai criteri di refrattarietà alla terapia previsti dalla suindicata Nota limitativa.

Per quanto riguarda l'uso degli IPP in Nota AIFA n.48 (patologie "acido-correlate"), sono stati considerati come "soddisfatti" i criteri per i pazienti con diagnosi di reflusso gastroesofageo (GERD) nell'anamnesi e coloro, per i quali, nell'anno indice, la prima diagnosi di ulcera peptica coincidesse con la prima somministrazione di IPP.

In quest'ultimo caso la Nota AIFA si considerava soddisfatta in presenza di non più di sei prescrizioni dopo la stessa diagnosi (utili a garantire la cicatrizzazione in associazione a terapie eradicanti).

Al contrario, sono state definite come "situazioni non classificabili", le persone con IPP e diagnosi anamnestica di sola ulcera peptica. Infatti, dai dati storici è impossibile stabilire se l'ulcera del paziente risultasse effettivamente negativa all'*Helicobacter pylori* (HP) e obbedisse, quindi, ai criteri di recidività disposti dalla Nota AIFA.

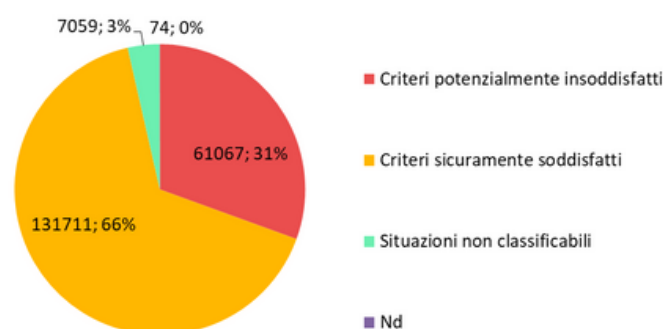
Infine, sono stati considerati i criteri di entrambe le Note AIFA

"potenzialmente non-soddisfatti" qualora non risultasse chiaro il ragionamento prescrittivo seguito dal professionista.

2. Analisi delle prescrizioni erogate nel triennio 2020-2022

Nel triennio 2020-2022 sono state effettuate 199.911 prescrizioni di IPP, per un totale di 402.457 confezioni. In un caso su tre (34%) le indicazioni previste dalle Note AIFA non erano soddisfatte oppure non tracciabili dai dati clinici disponibili (**Figura 1**).

Figura 1: Prescrizioni di IPP erogate nel triennio 2020-2022



La **Figura 2** evidenzia la variabilità intorno alla media del numero totale di confezioni prescritte dai singoli medici (dx.) e del numero di pezzi pertinente a "prescrizioni con criteri AIFA potenzialmente non-soddisfatti" (sx.). La variabilità nel numero di pezzi associati a prescrizioni "con criteri potenzialmente non-soddisfatti" è espressa da un *coefficient of variation* (28%) maggiore rispetto alla variabilità nel numero totale di confezioni prescritte. Ciò suggerisce grande soggettività rispetto alle decisioni cliniche che portano alla prescrizione di IPP da parte dei medici del nostro campione.

3. Analisi dei pazienti con prescrizioni di IPP nell'anno 2022

3.1 Prevalenza

Nel corso del 2022, 18.851 pazienti sui 130.563 (14%) hanno ricevuto almeno una prescrizione di IPP. Il numero mediano di confezioni per paziente è pari a quattro (range interquartile: 2-12). Di questi pazienti il 56,5% sono donne, mentre il 43,5% sono uomini. Come si evince dalla **Figura 3**, la fascia di età con maggior numero di prescrizioni è quella compresa tra i 75-87 anni (il 36% degli appartenenti a questa fascia ha ricevuto almeno un IPP).

Figura 2: Variabilità intorno alla media del numero totale di confezioni prescritte dai singoli medici e del numero di pezzi pertinente a “prescrizioni con criteri AIFA potenzialmente non-soddisfatti”.

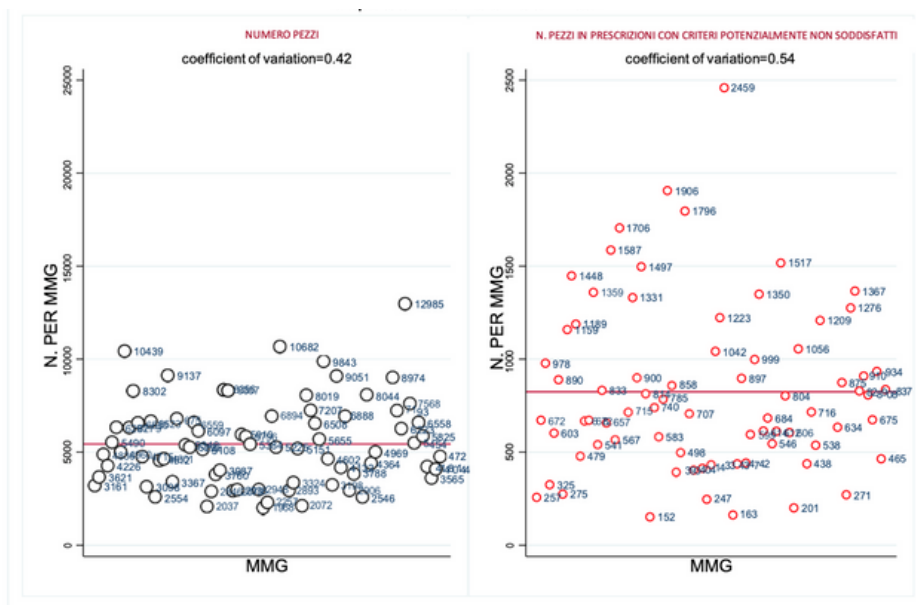
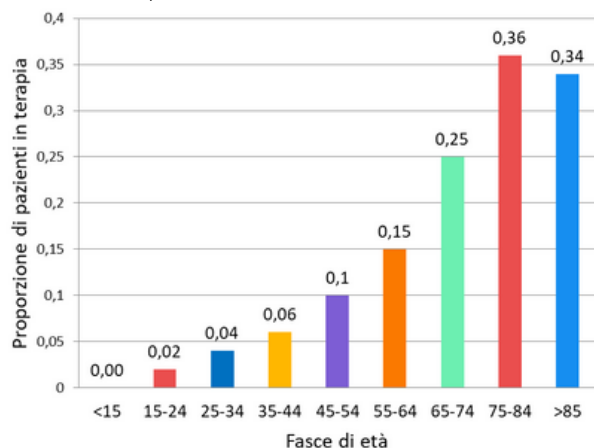
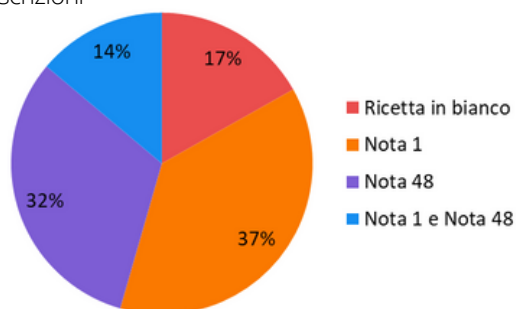


Figura 3: Proporzioni nelle singole classi di pazienti con IPP prescritti (18.851 pazienti)



Il 17% dei pazienti con prescrizioni di IPP ha acquistato il farmaco con onere economico a proprio carico (c.d. “ricetta bianca”), il 37% nell’ambito della Nota AIFA n.1, il 32% con ricette in Nota AIFA n.48 e il 14% con ricette promiscuamente indicate dal medico nel corso dell’anno in Nota AIFA n.1 oppure n.48 (**Figura 4**). Pertanto, complessivamente, l’83% degli assistiti (n=15.589/18.851), nel corso del 2022, ha ricevuto prescrizioni di IPP rimborsate dal SSN.

Figura 4: Modalità di prescrizione degli IPP in 18.851 pazienti con prescrizioni



Il grafico a sinistra della **Figura 5** illustra la prevalenza dei soggetti potenzialmente candidabili al trattamento con un IPP in accordo a quanto previsto dalle Note AIFA n.1 e n.48, mentre

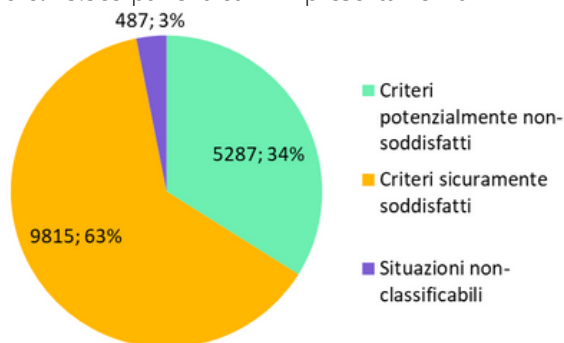
il grafico di destra illustra la % dei soggetti trattati nella stessa casistica di pazienti.

Anche in questo caso il confronto della dispersione (*coefficient of variation*) intorno alla media nei due grafici evidenzia una notevole soggettività rispetto alle decisioni cliniche che portano alla prescrizione o meno di un IPP da parte del campione di medici analizzato.

3.2 Analisi complessiva dei pazienti con ricette in Nota AIFA n.1 o n.48

Circa un terzo dei 15.589 pazienti con ricette redatte a carico del SSN presentano criteri classificabili come “potenzialmente non soddisfatti” da quanto previsto dalle Note AIFA (**Figura 6**).

Figura 6: 15.589 pazienti con IPP prescritti nel 2022

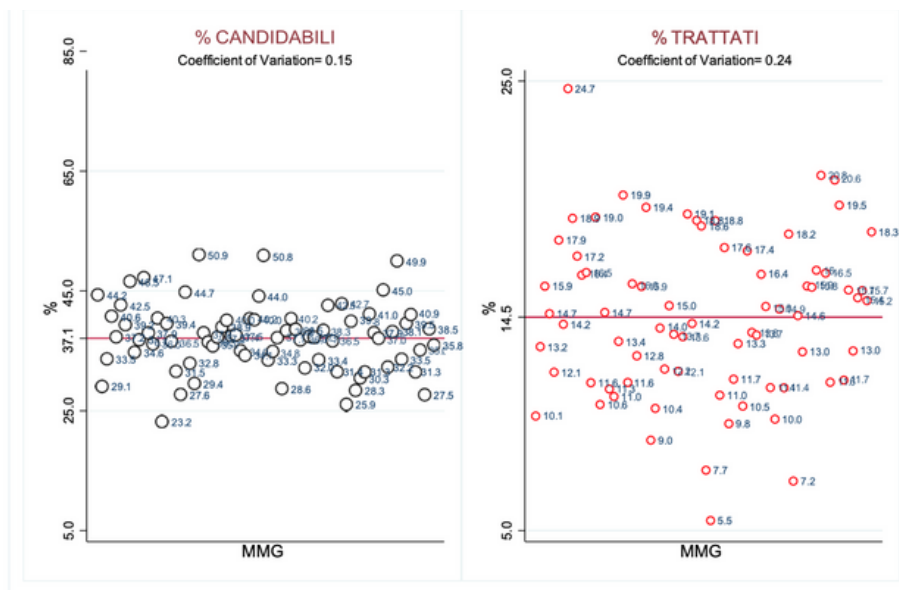


3.3 Analisi dei pazienti con ricette redatte esclusivamente in Nota AIFA n.1

I pazienti con indicazioni cliniche rispondenti alla Nota AIFA n.1 sono complessivamente 4.167; tra questi, quasi i due terzi (n=2.681, 64%) hanno ricevuto prescrizioni con la sola Nota AIFA n.1.

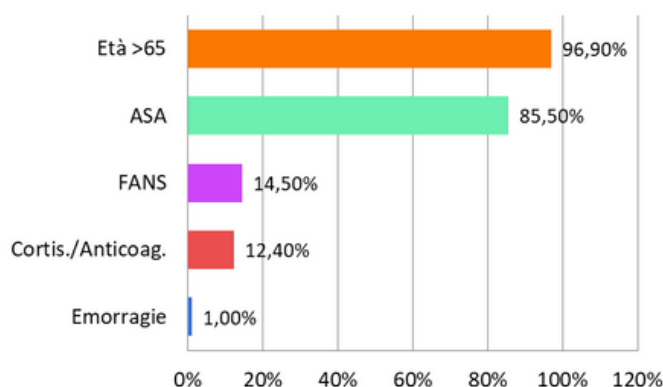
Le caratteristiche cliniche di questi soggetti sono riportate nella **Figura 7** e risultano coerentemente associate alla profilassi dei sanguinamenti “farmaco-correlati” in termini di uso di ASA/FANS e uno dei seguenti fattori di rischio aggiuntivi previsti dalla Nota AIFA n.1 gastro-protezione erano (prevalenze non

Figura 5: Prevalenza dei soggetti potenzialmente candidabili al trattamento con un IPP in accordo a quanto previsto dalle Note AIFA n.1 e n.48 e % dei soggetti trattati nella stessa casistica di pazienti



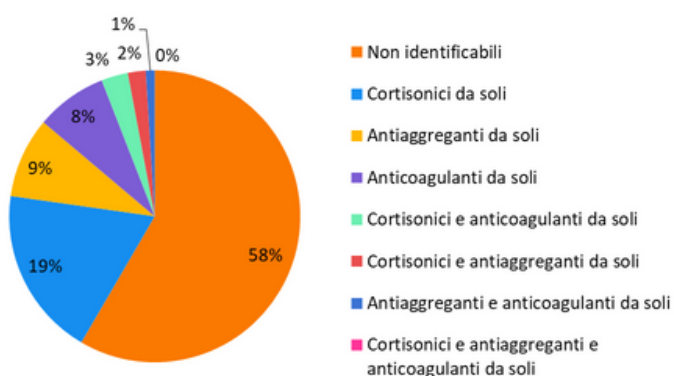
mutuamente esclusive): età >65anni (96,9%), trattamenti cronici con cortisonici e anticoagulanti (12,4%) e pregresse emorragie (1%).

Figura 7: Prevalenza di condizioni non mutuamente esclusive in 2.681 pazienti con prescrizioni in Nota AIFA n.1 con criteri sicuramente soddisfatti



Il grafico successivo (**Figura 8**) illustra combinazioni mutuamente esclusive di alcune caratteristiche cliniche rilevate in 4.365 pazienti con prescrizioni in cui i criteri della Nota AIFA n.1 risultavano "potenzialmente non soddisfatti".

Figura 8: Combinazioni mutuamente esclusive di alcune condizioni cliniche in 4.365 pazienti con prescrizioni con criteri della Nota AIFA n.1 potenzialmente insoddisfatti



Complessivamente (analizzando prevalenze non mutuamente esclusive) nell'11,62% dei casi la prescrizione in Nota AIFA n.1 era associata a terapie anticoagulanti diverse da ASA/FANS, nel 23,01% a terapie cortisoniche non associate ad ASA/FANS e nell'11,89% a terapie antiaggreganti diverse da ASA (tutte condizioni che non rientrano tra quelle previste dalla Nota AIFA per la gastro-protezione).

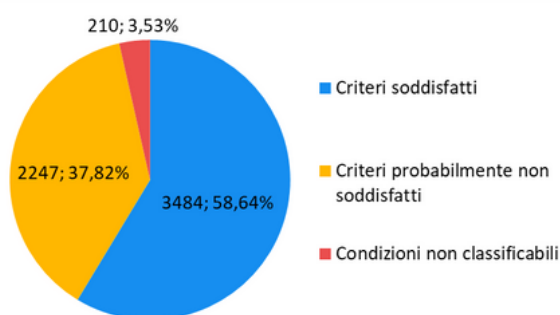
3.4 Analisi dei pazienti con ricette redatte esclusivamente in Nota AIFA n.48

Nel campione valutato, i pazienti con ricette redatte con Nota AIFA n.48 sono 5.941; tra questi, 3.484 soggetti (58,6%) hanno ricevuto correttamente ricette in Nota AIFA n.48, dove il 96% è risultato affetto da GERD e il 4% da ulcera acuta.

Per 2.247 (37,8%) soggetti non risultavano in cartella condizioni compatibili con il soddisfacimento della Nota AIFA n.48. Tra questi soggetti, il 6,59% presentava dispepsia non associata a ulcera o a GERD.

Infine, per 210 (3,6%) pazienti non è stato possibile classificare la condizione clinica registrata (**Figura 9**).

Figura 9: Analisi dei pazienti con ricette redatte con Nota AIFA n.48



3.5 Analisi dei pazienti con ricette non a carico del SSN ("ricetta bianca")

I pazienti con IPP prescritti su ricettario personale sono pari a 3.262. Tra questi, 1.098 soggetti (33,6%) presentavano situazioni cliniche compatibili con i criteri di rimborsabilità previsti da AIFA (Nota n.1 o n.48).

4. Analisi dei pazienti candidabili alle Note AIFA n.1 o n.48 ma senza prescrizioni di IPP nell'anno 2022

Tra i 130.563 pazienti vivi e attivi nel dataset MilleinRete almeno un giorno nel 2022, 18.851 hanno avuto almeno una prescrizione di IPP, mentre per 117.712 non è stata rilevata alcuna prescrizione.

4.1 Pazienti con caratteristiche cliniche pertinenti ai criteri della Nota AIFA n.1 ma non trattati

Nell'anno 2022, i pazienti potenzialmente candidabili a prescrizioni potenzialmente riconducibili ai criteri della Nota AIFA n.1 sono pari a 7.893; tra questi, 3.420 (43,3%) non hanno ricevuto alcuna prescrizione di IPP.

Tra i non trattati, 3.286 soggetti (96%) erano ultrasessantacinquenni in trattamento cronico con ASA/FANS. Su questo aspetto è comunque da precisare che, la stessa Nota AIFA n.1 prevede che la sola età anagrafica non può rappresentare una raccomandazione per trattare tutti gli anziani in trattamento con FANS/ASA.

4.2 Pazienti con caratteristiche cliniche pertinenti ai criteri della Nota AIFA n.48 ma non trattati

Sempre nell'anno 2022, in base alla registrazione di diagnosi e prescrizioni in cartella clinica, i pazienti con potenziali indicazioni relative alla Nota AIFA n.48 erano 18.319; 10.325 di questi (56,4%) non hanno ricevuto alcuna prescrizione di IPP. Tra i soggetti non trattati, 10.286 (99,6%) erano pazienti con diagnosi lifetime di reflusso gastroesofageo, tra cui 1.145 con esofagite confermata endoscopicamente e 29 con Esofago di Barret.

Anche in questo caso è doveroso precisare che non tutti i soggetti con esofagite debbano ricevere una prescrizione continuativa di IPP; infatti, le ultime linee guida americane dell'*American College of Gastroenterology* (ACG) evidenziano che la rilevazione endoscopica di una esofagite di grado Los Angeles A non può essere sufficiente per stabilire una diagnosi definitiva di reflusso gastroesofageo.

5. Discussione

Poco più di un terzo delle prescrizioni di IPP prescritti a carico del SSN risulta erogata in condizioni potenzialmente non sempre rispondenti ai criteri previsti dalle Note AIFA n.1 e n.48. Allo stesso tempo più o meno metà dei pazienti con potenziali indicazioni all'una o all'altra Nota non ha ricevuto alcun trattamento. Tuttavia, riguardo la Nota n.1, la stessa AIFA evidenzia, relativamente ai soggetti con età ≥ 65 anni in

trattamento con FANS/ASA, che tale condizione anagrafica non deve essere considerata una raccomandazione tassativa per la prescrizione di un IPP ma, piuttosto, deve essere considerata come un fattore di rischio che deve essere valutato in un contesto complessivo del paziente (es. grado di fragilità).

Un importante aspetto da sottolineare è rappresentato dalla grande variabilità nella prescrizione a carico SSN degli IPP, suggestiva di comportamenti presumibilmente riconducibili ad una diversa "interpretazione" da parte dei MMG.

In ogni caso, la natura dei dati analizzati (registrati non a scopo di ricerca ma per lo svolgimento dell'attività professionale quotidiana) rende molto difficile una lettura critica conclusiva dei risultati rispetto agli standard di appropriatezza proposti da AIFA attraverso le "Note".

Inoltre, è necessario considerare che le stesse Note AIFA, così come oggi declinate, possono purtroppo dare adito talora a diverse interpretazioni prescrittive. La Nota AIFA n.1, ad esempio, introduce come elemento decisionale "l'età avanzata" senza, tuttavia, specificare un preciso cut-off. Al contrario, un criterio anagrafico da solo dice assai poco sulla idoneità o meno ad un trattamento; sarebbero molto più indicative indicazioni basate piuttosto sulla fragilità o sulla comorbidità dei pazienti, condizioni frequenti e a grave prognosi *quoad valetudinem et quoad vitam*.

Una nostra recente esperienza di ricerca, condotta su un campione random di 4.351 anziani veneti e siciliani in carico a 116 medici,³ ha rilevato una prevalenza mediana di fragilità (definita da un Rockwood score >4) pari al 25%, ma con range interquartile compreso tra 15,9% e 34,5% [dati non pubblicati].

Anche la multimorbidità può condizionare pesantemente una decisione medica, e, al pari della fragilità, si è osservato presentare una distribuzione non uniforme tra un medico e l'altro.

Inoltre, considerando, ad esempio, lo strato degli ultrasessantenni in MilleinRete, la prevalenza mediana di soggetti con importante comorbidità (Charlson score 4+), nel 2022, risulta pari al 19,9%, con un range compreso tra il 6,1% e il 33,8% (riq 15,9%-25,1%).

Pertanto, molte decisioni apparentemente "inappropriate" in base ai criteri da noi adottati potrebbero essere, al contrario, assolutamente giustificate dalle condizioni cliniche del paziente. Vale, ovviamente, anche il discorso opposto.

Tra i 7.893 pazienti caratterizzati da situazioni cliniche compatibili con i criteri previsti dalla Nota AIFA n.1, 3.420 soggetti in terapia cronica con ASA/FANS, nel 2022, non hanno ricevuto alcuna prescrizione di IPP. Tuttavia, tra questi soggetti non-trattati (di cui il 96% era in età geriatrica), il 71,93% (n=2.460) era caratterizzato da bassi livelli di comorbidità (Charlson Score <4 , con 51,6% caratterizzato da punteggi veramente bassi, vale a dire compresi tra 0 e 2). Ciò fa supporre che la decisione di non trattare è stata, probabilmente, appropriata nella maggior parte dei casi.

Infine, i nostri dati relativi alla Nota AIFA n.1 dimostrano che solamente l'1% delle prescrizioni "sicuramente appropriate" era stato giustificato da una precisa anamnesi di emorragia digestiva. Secondo letteratura più recente,⁴ l'incidenza di

emorragie a carico delle alte vie digestive corrisponde a 50/150 casi ogni 100.000 anni uomo. Pertanto, una stima grossolana indica che nell'anno 2022 -che ha visto in MilleinRete vivi e attivi 130.563 pazienti- erano attese da 65 a 196 emorragie contro le 39 segnalate dai medici. Ciò può testimoniare una sotto-registrazione del dato legata, ad esempio, alla registrazione delle sole emorragie maggiori e non all'eventuale positività a seguito della ricerca di sangue occulto fecale. Anche questo potrebbe influire sulla possibilità di intercettare, da dati storici, prescrizioni in Nota AIFA n.1 realmente "incongrue".

Le difficoltà legate alla verifica della correttezza delle prescrizioni in Nota AIFA n.1 valgono anche per la Nota AIFA n.48. Il reflusso gastroesofageo è, ovviamente, la condizione che più frequentemente si associa a questa "Nota". Tuttavia la prevalenza di GERD, come nel caso di tutte le diagnosi legate a malattie non inquadrabili con criteri o *cut-off* precisi e condivisi, presenta una notevole varianza nell'ambito del nostro campione. Ad esempio, il coefficient of variation pertinente alla

prevalenza di GERD (CV=0,449) presenta un valore quasi due volte e mezzo rispetto a quello pertinente al diabete (CV=0,184), dimostrando grande soggettività da parte del nostro pool di MMG nell'inquadrare questa sindrome. In quest'ottica, casi di GERD diagnosticati esclusivamente in base a criteri clinici (presenza di pirosi) potrebbero non essere stati registrati in cartella oppure essere stati registrati solamente come sintomo (dato attualmente non disponibile nel dataset di MilleinRete).

6. Conclusioni

La nostra analisi delle prescrizioni di IPP dei medici MilleinRete non può essere conclusiva per i limiti descritti, tuttavia suggerisce importanti spunti per approfondire il corretto utilizzo di questi farmaci diffusamente impiegati nella popolazione generale.

Bibliografia

1. Dieci anni di monitoraggio della Medicina Generale. Il progetto "MilleinRete" di Svemg - Quotidiano Sanità (quotidianosanita.it)
2. www.svemg.it
3. Battaggia A, Scalisi A, Magliozzo F, Novelletto Franco B, Fusello M, Michieli R, Cancian M. The burden of frailty in older people visiting GPs in Veneto and Sicily, Italy. J Drug Assess. 2019 Apr 26;8(1):87-96. doi: 10.1080/21556660.2019.1612409.
4. SNLG- Ragioni- Linee guida per la diagnosi e la cura delle emorragie digestive – Regione Toscana Consiglio Sanitario Regionale revisione 2015

6. Potenziali Reazioni Avverse degli Inibitori di Pompa Protonica nelle Terapie a “Lungo Termine”

U. Gallo - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 6 Euganea

E. Draghi - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 6 Euganea

S. Pinato - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 6 Euganea

L. Trentin - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera

Gli Inibitori di Pompa Protonica (IPP) presentano generalmente un buon profilo di sicurezza nel breve termine; le reazioni avverse più frequenti (1-4%) sono generalmente rappresentate da cefalea, nausea, dolore addominale e diarrea.¹

Diverse indagini rilevano che la somministrazione a lungo termine di questi farmaci si associa ad un aumentato rischio di fratture, polmoniti, insufficienza renale acuta, alterazioni elettrolitiche, infezioni intestinali e neoplasia gastrica.²⁻⁹ Questi effetti, pur basandosi su livelli di evidenza bassi (studi osservazionali), presentano una particolare rilevanza clinica considerando l'ampio utilizzo di questi farmaci nella popolazione generale. Nella **Tabella 1** sono riassunti i possibili effetti a lungo termine degli IPP.

Tabella 1: Riassunto dei potenziali effetti a lungo termine degli IPP²⁻⁹

Rischio associato all'uso dell'IPP	Meccanismo proposto	Livello di evidenza	Raccomandazioni per ridurre il rischio
Fratture	Riduzione dell'assorbimento del calcio a livello gastrointestinale	Studi osservazionali (evidenze contrastanti)	Senza altri fattori di rischio, non sussistono raccomandazioni per una integrazione di calcio e/o vitamina D
Polmoniti comunitarie	Polmonite <i>ab ingestis</i> da colonizzazione batterica a livello gastrico a causa dell'ipocloridria	Studi osservazionali (evidenze contrastanti)	Nessuna raccomandazione particolare
Insufficienza renale acuta	Reazione immuno-mediata a livello renale	Studi osservazionali (evidenze contrastanti)	Senza fattori di rischio aggiuntivi, non vi sono elementi per raccomandare una valutazione periodica della funzionalità renale
Alterazioni elettrolitiche	Riduzione assorbimento magnesio, ferro e vitamina B ₁₂	Studi osservazionali (evidenze contrastanti)	Senza fattori di rischio aggiuntivi, non vi sono elementi per raccomandare integrazioni di vitamine/minerali o un loro monitoraggio
Infezioni gastrointestinali	Alterazione del microbioma intestinale a causa della riduzione dell'acidità gastrica	Studi osservazionali (evidenze contrastanti)	Per pazienti che sviluppano infezioni da C. difficile considerare uno switch con H ₂ -antagonisti
Neoplasie gastrointestinali	Ipergastrinemia causata dalla riduzione dell'acidità gastrica e conseguente iperplasia delle cellule enterocromaffini	Studi osservazionali (evidenze contrastanti)	Nessuna raccomandazione particolare a causa di dati non conclusivi

• *Osteoporosi e rischio di fratture:* l'uso di IPP è associato a ipocalcemia, e conseguente aumento del rischio fratturativo, a causa del ridotto assorbimento dei sali di calcio che necessitano di un ambiente acido. Inoltre, gli IPP inibiscono anche la pompa H⁺/K⁺ ATPasi presente negli osteoclasti, indispensabile per un corretto rimodellamento osseo.¹⁰

La metanalisi di Islam M. e coll. registra un incremento di fratture femorali del 42% nei soggetti in trattamento con IPP rispetto ai non utilizzatori (OR 1,42; IC 95% 1,33-1,57), con un rischio più elevato nel sesso femminile (OR 1,48; IC 95% 1,25-1,75).² Un esteso studio caso-controllo condotto in UK, riporta un'incidenza di fratture pari a 4/1.000 persone/anno nei soggetti con IPP, valore significativamente maggiore rispetto ai

non trattati (1,8/1.000 persone/anno). Il rischio è risultato superiore nei soggetti in trattamento con IPP ad alto dosaggio e per un lungo periodo.⁴

• *Polmonite comunitaria:* l'aumento del pH indotto dagli IPP è foriero di colonizzazione batterica a livello gastrico con conseguente possibili infezioni polmonari per micro-aspirazione. La letteratura riporta un aumentato rischio di polmonite del 67% nei soggetti in terapia con IPP (OR 1,67; IC 95% 1,04-2,67); questo rischio aumenta rispettivamente di 1,7 e 2,4 volte con l'impiego di IPP ad alte dosi e con la durata della terapia.²

- *Insufficienza renale acuta*: recenti studi osservazionali hanno rilevato una possibile associazione tra utilizzo di IPP e danno renale. Uno dei meccanismi proposti chiama in causa una reazione idiosincrasica di tipo immunitario cellulo-mediata che determina la comparsa di una nefrite interstiziale. La metanalisi di Lazarus e coll. rileva che l'uso di inibitori di pompa è associato ad una incidenza del 20-50% più alta di danno renale rispetto ai non utilizzatori.⁶

Questo dato è stato confermato anche da una metanalisi più recente che evidenzia che i soggetti trattati con IPP presentano un rischio 2,6 volte superiore di manifestare una insufficienza renale.²

- *Alterazioni assorbimento vitamine/elettroliti*: l'uso nel lungo termine degli IPP è associato alla comparsa di anemia probabilmente correlata a una riduzione dell'assorbimento della vitamina B₁₂ e del ferro a causa dell'aumento del pH gastrico.¹¹

Altri studi evidenziano che il contemporaneo utilizzo di IPP e diuretici si accompagna ad un rischio 73% superiore di andare incontro a ipomagnesiemia (OR 1,73; IC 95% 1,11-1,70), evento potenzialmente in grado di determinare aritmie, vasospasmo coronarico e morte improvvisa.²

Reazioni avverse da IPP: Segnalazioni in Vigibase (banca dati di farmacovigilanza dell'Organizzazione Mondiale della Sanità)

Dall'analisi delle reazioni avverse notificate nella banca dati di farmacovigilanza dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (Vigibase) dal 1984 al 6 giugno 2023, risultano inserite 292.288 reazioni avverse per IPP [5.536 (1,9%) provenienti dall'Italia] con il 42% risultato grave e di queste il 3,4% riporta come criterio di gravità il decesso.

- *Infezioni intestinali*: si pensa che la modifica del pH gastrico indotta dagli IPP determini un'alterazione del microbiota con conseguente aumento del rischio di infezioni intestinali. In particolare, una metanalisi di 56 studi ha rilevato che i pazienti trattati con IPP presentano un rischio doppio, rispetto ai non utilizzatori, di infezioni da *Clostridium difficile* (OR 1,99; IC 95% 1,73-2,30).⁸

- *Neoplasia gastrica*: esistono evidenze crescenti che associano un trattamento cronico con IPP allo sviluppo di cancro allo stomaco. Infatti, l'ipergastrinemia, causata dalla riduzione dell'acidità gastrica può causare una iperplasia delle cellule enterocromaffini con conseguente sviluppo di tumori neuroendocrini e carcinoma gastrico nel corpo/fundus. Un altro possibile meccanismo chiama in causa la pan-colonizzazione gastrica da parte dell'*Helicobacter pylori* a causa della diminuzione dell'ambiente acido dello stomaco.¹¹ Una metanalisi di 8 studi evidenzia un rischio aumentato del 78% di sviluppare un tumore gastrico negli utilizzatori di IPP (OR 1,78; IC 95% 1,41-2,25).²

Nel grafico (**Figura 1**) sono rappresentate le reazioni (come Preferred Term, PT, di MedDRA) maggiormente riportate in Vigibase (PT contenuti in più di 3.500 casi segnalati).¹²

Nella tabella di seguito (**Tabella 2**) sono riportate le reazioni avverse gravi per IPP presenti in DRUGDEX®*.

Figura 1: Reazioni maggiormente riportate in Vigibase

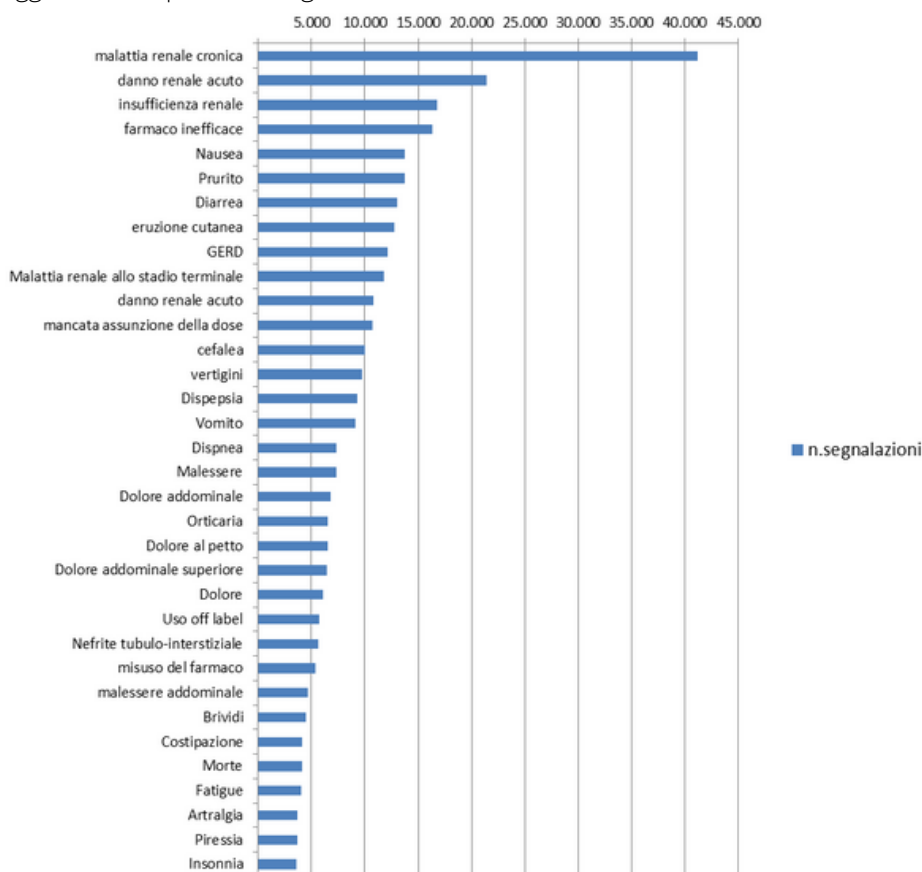


Tabella 2: Reazioni avverse gravi per IPP presenti in DRUGDEX®

IPP: reazioni avverse gravi*	
Patologie del sistema respiratorio	Infezioni vie respiratorie superiori
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Lupus eritematoso cutaneo, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, pustolosi esantematica generalizzata
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipomagnesiemia, iponatriemia
Malattie epato-biliari	Epatite, insufficienza epatica, ittero, encefalopatia in pazienti con malattia epatica pre-esistente
Patologie dell'apparato gastrointestinale	Gastrite atrofica, diarrea da <i>Clostridium difficile</i> , polipi ghiandolari fundici, pancreatite
Patologie del sistema ematologico	Trombocitopenia, anemia emolitica, agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), anafilassi, angioedema, Lupus Eritematoso Sistemico
Patologie del sistema muscolo-scheletrico	Fratture, osteoporosi, rabdomiolisi
Disturbi psichiatrici	Depressione, allucinazioni, confusione
Disturbi renali	Nefrite tubulo-interstiziale, infezioni del tratto urinario

*MerativeTM Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). Merative, Ann Arbor, Michigan, USA. <https://www.micromedexsolutions.com/> (accesso del 12/06/2023).

Key Messages

Gli IPP sono farmaci efficaci nel trattamento delle patologie acido-correlate e presentano una buona tollerabilità. Tuttavia, evidenze di letteratura crescenti rilevano che, nel lungo termine, causano un aumentato rischio di potenziali eventi avversi, anche severi.

Un uso appropriato degli IPP, soprattutto nelle patologie acido-correlate (es. reflusso gastroesofageo), dovrebbe prevedere l'individuazione di quei pazienti che hanno maggiore probabilità di beneficiare di questa terapia per un tempo prolungato. Al contrario, nei soggetti con sintomi più lievi è raccomandato un uso temporaneo dell'IPP, con la raccomandazione di fornire adeguate informazioni sui rischi dell'assunzione a lungo termine.

Bibliografia

- Martin RM, Dunn NR, Freemantle S et al. The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England: cohort studies. *Br J Pharmacol* 2000; 50: 366-372
- Islam M, Poly NP, Walther BA et al. Adverse outcomes of long-term use of proton pump inhibitors; a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30(12): 1395-1405
- Turshudzhyan A, Samuel S, Tawfik A et al. Rebuilding trust in pump inhibitor therapy. *World J Gastroenterol* 2022; 28(24): 2667-2679
- Yang YX, Lewis JD, Epstein S et al. Long-term proton pump inhibitors therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947-2953
- Lambert AA, Lam JO, Paik JJ et al. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0128004
- Lazarus B, Chen Y, Wilson FP et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 238-246
- Park CH, Kim EH, Roh YH et al. The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0112558
- Trifan A, Stanciu C, Gîrleanu I. Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6500-6515
- Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW et al. Use of proton pump inhibitors and risks of fundic gland polyps and gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1706-1719
- Lespessailles E, Toumi H. Proton pump inhibitors and bone health: an update narrative review. *Int J Mol Sci* 2022. doi.org/10.3390/ijms231810733
- Ybirin M, De Oliveira D, Valera R et al. Adverse effects associated with proton pump inhibitor use. *Cureus* 2021. doi:10.7759/cureus.12759
- Fonte: Vigibase, database globale dell'OMS sulle sospette reazioni avverse da farmaci, sviluppato e mantenuto dall'Uppsala Monitoring Centre (UMC). Le informazioni vengono da una varietà di fonti e la probabilità che una sospetta reazione avversa sia correlata a un farmaco non è la stessa in tutti i casi. In ogni caso, questa informazione non rappresenta l'opinione dell'UMC o dell'OMS.

7. Le corrette informazioni al paziente in trattamento con Inibitori di Pompa Protonica

S. Pinato - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 6 Euganea

M. Azzurro - UOC di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale Mater Salutis di Legnago

Nella pagina successiva viene riportata una locandina di informazione ai pazienti sul profilo di rischio dell'uso a lungo termine degli Inibitori di Pompa Protonica (IPP).

Inibitori di Pompa Protonica e Malattia da Reflusso GastroEsofageo istruzioni per un uso consapevole



COSA È LA MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO (MRGE)?

La MRGE è una condizione in cui gli acidi gastrici vengono a contatto con la parete dell'esofago e provocano **bruciore dietro allo sterno, dolore e rigurgito acido**. Talora, si possono manifestare anche solamente disturbi irritativi alle alte vie respiratorie o digestive come raucedine, ristagno di muco, tosse, sensazione di nodo alla gola e gusto cattivo in bocca. Spesso i sintomi peggiorano quando ci si stende.

COSA FARE SE SI MANIFESTANO I SINTOMI DI MRGE?

Se si soffre di reflusso gastroesofageo è importante contattare il proprio Medico Curante che valuterà se i sintomi possono essere risolti con un'adeguata **educazione alimentare e modifica dello stile di vita** o se sia necessario iniziare un trattamento con **farmaci chiamati Inibitori di Pompa Protonica (IPP)**.



ATTIVA COMPORTAMENTI VIRTUOSI

- Cerca di ridurre il tuo peso
- Limita il consumo di alcol e fumo
- Limita cibi grassi, caffè, cibi piccanti, pomodoro, agrumi, bevande gassate, menta
- Evita di mangiare 2-3 ore prima di andare a dormire e cerca di alzare la testiera del letto

COSA SONO GLI INIBITORI DI POMPA PROTONICA (IPP) E COME SI ASSUMONO?

Gli IPP (esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo) sono farmaci che agiscono bloccando la produzione di acidi da parte dello stomaco e sono utilizzati generalmente nella cura delle malattie correlate all'acidità gastrica (es. reflusso gastroesofageo – MRGE e ulcera duodenale o gastrica). Devono essere usati rispettando le **indicazioni prescritte: dose, modalità di assunzione e durata** della terapia senza sospendere o prolungare il trattamento in maniera autonoma.

GLI IPP SONO FARMACI SICURI?

Gli IPP sono farmaci generalmente **ben tollerati**.

L'**assunzione continuativa per lunghi periodi** può causare **effetti collaterali** legati alla riduzione dell'acidità dello stomaco. Questo può determinare un **minore assorbimento** di alcune importanti **vitamine** (es. vit. B₁₂, necessaria per lo sviluppo di globuli rossi e per il buon funzionamento del sistema nervoso centrale) e del **calcio** (importante per il mantenimento della calcificazione delle ossa). La riduzione della barriera acida può portare anche a una **alterazione della flora intestinale** con aumentato rischio di infezioni intestinali, gonfiore e irregolarità intestinale.

COSA FARE SE LA TERAPIA CON IPP PER MRGE DURA DA LUNGO TEMPO?

È importante parlarne con il proprio Medico Curante che potrà valutare l'opportunità di interrompere il trattamento con IPP e suggerire comportamenti e consigli per ridurre il rischio che si presentino ancora i sintomi o, se necessario, prescrivere altri farmaci antiacidi.

La sospensione della terapia con IPP, soprattutto se assunti da lungo tempo, può portare in un primo momento a un peggioramento della sintomatologia che non richiede necessariamente la loro riassunzione.



COSA SUCCEDERÀ SE SI ASSUMONO ANCHE ALTRI FARMACI?

Se si stanno assumendo altri farmaci, non si deve iniziare un trattamento con IPP senza averne parlato con il proprio Medico Curante: gli IPP possono interagire con questi e causare una minore efficacia o maggiore tossicità dei medicinali concomitanti.

PER OGNI INFORMAZIONE O DUBBIO È IMPORTANTE RIVOLGERSI AL PROPRIO MEDICO CURANTE

PILLOLE DALLA LETTERATURA

Studio CLEAR

Acido bempedoico ed esiti cardiovascolari in pazienti intolleranti alle statine

S.E. Nissen et al.

*N Engl J Med. 2023 Apr 13;388(15):1353-1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024

L'acido bempedoico può essere un'opzione terapeutica per il trattamento della ipercolesterolemia nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare intolleranti alle statine?

Autori:

Battaglia A.¹, Baviera M.², Joppi R.³

1. SVEMG, Scuola Veneta di Medicina generale; 2. Laboratorio di prevenzione cardiovascolare, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS; 3. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale AULSS 9

Referenze

1. Bays HE, Banach Maciej, Catapano AL et al Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials 2020 Clinical Lipidology <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

2. Therapeutics Initiative. Do statins have a role in primary prevention? Therapeutics Letter. Apr-Jun 2003; 48:1-2. <http://ti.ubc.ca/letter48>

Risultati

follow-up mediano = 40,6 mesi

Caratteristiche soggetti arruolati:

- Età media di 65,5 (±9,0) anni, sesso femminile 48,2%;
- 45,6% diabetici, il 69,9% con pregressa storia CV;
- Il 22% dei pazienti era in trattamento con statine e l'11,5% con ezetimibe.

Incidenza eventi avversi gruppo

Acido bempedoico Vs Placebo

- Gotta: 3,1% vs 2,1%
- Colelitiasi: 2,2% vs 1,2%
- Iperuricemia: 10,9% vs 5,6%
- ↑ enzimi epatici: 4,5% vs 3,0%

Safety



A 6 mesi:

- Danno renale: 11,5% vs 8,6%
- Creatinina serica 0,05±0,2 vs 0,01±0,2

Mialgia: 5,6% vs 6,8% (assenza di metabolismo muscolare dell'acido bempedoico)

End point 1

MACE-4 = -13% acido bempedoico vs Placebo (n=819, 11,7% vs n=927, 13,3%; HR 0,87; [IC 95% 0,79-0,96]; p= 0,004).

ANALISI PER SOTTOGRUPPI

Prevenzione CV 1°

HR 0,68
(IC 95% 0,53-0,87)

Vs

Prevenzione CV 2°

HR 0,91
(IC 95% 0,82-1,01)

Nessuna differenza significativa è stata riscontrata per gli endpoint fatali: morte per cause CV e per qualsiasi causa.

Materiali & Metodi



Acido Bempedoico
OS, 180 mg/die
6.992 pz

Placebo
OS, 1 volta/die
6.978 pz

Trial design

Studio di **superiorità**, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, multicentrico; condotto presso 1250 centri in 32 paesi dal 2016 al 2019

Outcome primario

Outcome composito MACE-4:

- morte per causa CV
- infarto e ictus non fatali
- rivascolarizzazione coronarica

Commenti ai risultati

Vantaggi

- Lo studio CLEAR è un RCT complessivamente ben condotto.
- Farmaco e placebo avevano identica forma farmaceutica e stesso dosaggio.
- Le analisi di efficacia sono state condotte in base al principio dell'*Intention To Treat* e le perdite al follow-up per l'EP 1° sono accettabili (4,7%).
- Nello Studio CLEAR, è stata eliminata dall'endpoint primario la parte *physician-driven* legata alle rivascolarizzazioni, ovviando a possibili *performance bias* [2] e i risultati di efficacia sono stati confermati.

Vs

Limiti

- Assenza di significatività statistica per gli endpoint fatali (morte per cause CV, morte per ogni causa).
- I risultati sui decessi, pur "non significativi", hanno trend costantemente a sfavore del braccio di intervento: mortalità generale [HR= 1,04 (IC 95% 0,88-1,24)] e mortalità CV [HR= 1,04 (IC 95% 0,88-1,24)].
- Così pure per due EP fatali: *stroke* [HR= 1,12 (IC 95% 0,57-2,20)] e infarto [HR= 1,38 (IC 95% 0,79-2,42)].
- Una precedente analisi di *safety* relativa a tre RCT di fase III [1] ha riscontrato un RR=1,73 (IC 95% 0,57-5,24) di morte per ogni causa a sfavore dell'acido bempedoico.
- Nell'Appendice all'articolo è riportato un aumento di rischio pari a 121% [HR=2,21 (IC 95% 1,01-4,85)] per l'acido bempedoico vs placebo per *stroke* emorragici fatali e non fatali.
- *Ratio of Hazard Ratios* prevenzione primaria/secondaria = 0,68/0,91=0,74. La riduzione di rischio osservata nei pazienti con pregressi eventi CV avrebbe dovuto essere maggiore.

Conclusioni degli autori

Per i pazienti intolleranti alla statina, il trattamento con acido bempedoico si associa ad un rischio significativamente più basso per l'endpoint composito (morte per cause CV, infarto e ictus non-fatale o rivascolarizzazione coronarica), mentre nessuna differenza significativa è stata riscontrata per gli endpoint fatali: morte per cause CV e per qualsiasi causa.

La mialgia è stata riportata meno frequentemente nel gruppo acido bempedoico, laddove iperuricemia, innalzamento di enzimi epatici, colelitiasi ed effetti avversi a livello renale sono stati osservati maggiormente nel gruppo sperimentale rispetto al placebo.

Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients

S.E. Nissen, A.M. Lincoff, D. Brennan, K.K. Ray, D. Mason, J.J.P. Kastelein, P.D. Thompson, P. Libby, L. Cho, J. Plutzky, H.E. Bays, P.M. Moriarty, V. Menon, D.E. Grobbee, M.J. Louie, C.-F. Chen, N. Li, L.A. Bloedon, P. Robinson, M. Horner, W.J. Sasiela, J. McCluskey, D. Davey, P. Fajardo-Campos, P. Petrovic, J. Fedacko, W. Zmuda, Y. Lukyanov, and S.J. Nicholls, for the CLEAR Outcomes Investigators. *N Engl J Med.* 2023 Apr 13;388(15):1353-1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024

Autori: A. Battaggia¹, M. Baviera², R. Joppi³

1. SVEMG, Scuola Veneta di Medicina generale

2. Laboratorio di prevenzione cardiovascolare, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

3. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale AULSS 9

Quesito clinico

L'acido bempedoico può essere un'opzione terapeutica per il trattamento della ipercolesterolemia nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare intolleranti alle statine? L'ezetimibe e gli inibitori del PCSK9 possono essere un'alternativa alle statine, tuttavia il primo farmaco ha un effetto modesto sulla riduzione dei livelli di colesterolo LDL mentre i secondi, sebbene più efficaci, richiedono la somministrazione per via parenterale e hanno un costo elevato.

Disegno dello studio, popolazione e setting

CLEAR è uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo, multicentrico, di superiorità. Da dicembre 2016 ad agosto 2019, sono stati coinvolti 1.250 centri in 32 paesi, includendo pazienti di età tra 18-85 anni, ad alto rischio cardiovascolare (CV), o con pregressi eventi CV, che potevano assumere bassi dosaggi di statina oppure erano in trattamento con altri ipolipemizzanti.

Dopo un periodo di *run-in* di quattro settimane, i pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere 180 mg/die di acido bempedoico oppure placebo per via orale.

Nel caso in cui, a sei mesi dalla randomizzazione, i livelli di LDL fossero $\geq 25\%$ rispetto al basale, la terapia ipolipemizzante veniva modulata dal medico in accordo con le linee guida.

Per tutti i pazienti il *follow-up* ha avuto una durata di almeno 24 mesi.

Risultati principali del trial

Sono stati randomizzati 13.970 pazienti (6.992 ad acido bempedoico e 6.978 a placebo), il 30% dei quali erano in prevenzione primaria. L'età media della popolazione inclusa era di $65,5 \pm 9,0$ (DS), 6.740 erano femmine (48,2%), 6.373 (45,6%) diabetici e 9.764 (69,9%) avevano una pregressa storia CV. Il 22% ($n=3.174$) dei pazienti era in trattamento con statine e l'11,5% con ezetimibe ($n=1.612$).

La terapia aggiuntiva con ipolipemizzanti è stata necessaria nel 9,4% dei pazienti che avevano ricevuto acido bempedoico e nel 15,6% di coloro che erano stati trattati con placebo.

Dopo un *follow-up* mediano di 40,6 mesi, l'incidenza di eventi che componevano l'*endpoint* primario (MACE-4: morte per causa CV, infarto e ictus non fatali, rivascolarizzazione coronarica) è risultata significativamente più bassa del 13% nei pazienti in trattamento con acido bempedoico rispetto a quelli nel gruppo placebo ($n=819$, 11,7% vs $n=927$, 13,3%; HR 0,87; IC 95% 0,79-0,96; $p=0,004$).

Un'analisi per sottogruppi ha rilevato per tale *endpoint* una efficacia maggiore nei pazienti ad alto rischio CV in prevenzione primaria rispetto a quelli in prevenzione secondaria [(HR 0,68 (IC 95% 0,53-0,87) vs HR 0,91 (IC 95% 0,82-1,01)].

Nessuna differenza significativa è stata riscontrata per gli *endpoint* fatali: morte per cause CV e per qualsiasi causa.

Tra gli *endpoint* secondari, nel gruppo acido bempedoico rispetto a quello placebo, la riduzione del rischio è risultata significativa per il composito MACE-3 [morte per causa CV, infarto e ictus non fatali - HR 0,85 (IC 95% 0,76-0,96; $p=0,006$), per l'infarto del miocardio, fatale e non - HR 0,77 (IC 95% 0,66-0,91; $p=0,002$) e per la rivascolarizzazione coronarica - HR 0,81 (IC 95% 0,72-0,92; $p=0,001$)].

Per quanto riguarda gli aspetti di *safety*, l'uso di acido bempedoico era associato ad una più alta incidenza di gotta (3,1% vs 2,1%), colelitiasi (2,2% vs 1,2%), iperuricemia (10,9% vs 5,6%) e di innalzamento dei livelli di enzimi epatici (4,5% vs 3,0%) rispetto al placebo. Inoltre, a sei mesi dalla randomizzazione, una maggiore percentuale di pazienti trattati con acido bempedoico ha riportato danno renale (11,5% vs 8,6%), così come un maggiore incremento dei livelli di creatinina serica ($0,05 \pm 0,2$ vs $0,01 \pm 0,2$).

Poiché l'attivazione dell'acido bempedoico avviene

sostanzialmente a livello epatico e non interessa i tessuti periferici, gli effetti avversi a livello muscolare sono potenzialmente molto ridotti. La mialgia è stata riportata nel 6,8% dei soggetti trattati con placebo vs. 5,6%, di coloro che avevano ricevuto acido bempedoico. Si sono osservati due casi, confermati, di rhabdomiolisi (uno in ciascun gruppo). Circa il 30% dei pazienti, in entrambi i gruppi, ha interrotto prematuramente il trattamento.

Conclusioni degli autori

Per i pazienti intolleranti alla statina, il trattamento con acido bempedoico si associa ad un rischio significativamente più basso per l'*endpoint* composito (morte per cause CV, infarto e ictus non-fatale o rivascolarizzazione coronarica), mentre nessuna differenza significativa è stata riscontrata per gli *endpoint* fatali: morte per cause CV e per qualsiasi causa.

La mialgia è stata riportata meno frequentemente nel gruppo acido bempedoico, laddove iperuricemia, innalzamento di enzimi epatici, colelitiasi ed effetti avversi a livello renale sono stati osservati maggiormente nel gruppo sperimentale rispetto al placebo.

Finanziamento dello studio

Lo studio è stato sponsorizzato da Esperion Therapeutics, in collaborazione con il Cleveland Clinic Coordinating Center for Clinical Research (C5Research) e academic executive committee.

Commento ai risultati

Vantaggi dello studio

Lo studio CLEAR è un RCT multicentrico e in doppio cieco complessivamente ben condotto. La randomizzazione è stata organizzata centralmente a garanzia di una corretta allocazione dei pazienti nei due bracci e ha fatto uso di sequenze di pseudo-numeri random generati da computer. Farmaco e placebo sono stati somministrati in una identica forma farmaceutica e allo stesso dosaggio.

Le analisi di efficacia sono state condotte in base al principio dell'*Intention To Treat* e le perdite al *follow-up* relative all'*endpoint* primario sono accettabili (4,7%).

L'utilizzo come una delle componenti dell'*endpoint* primario di un *endpoint physician-driven*, ovvero le rivascolarizzazioni, avrebbe potuto esporre al rischio di *performance bias*.

Infatti, negli studi su terapie ipolipemizzanti i controlli dei valori lipidemici effettuati durante ricerca portano fatalmente ad una perdita della cecità da parte dello sperimentatore, con conseguente preoccupazione di quest'ultimo nei confronti dei pazienti assegnati al placebo e la decisione di eseguire un'eventuale angiografia coronarica con successiva rivascolarizzazione, e persino produrre infarti miocardici minori periprocedurali. Tutto ciò potrebbe gravare artificialmente il braccio di controllo di un maggior numero di eventi.²

Nel caso dello Studio CLEAR, dopo aver correttamente eliminato dall'*endpoint* primario la componente *physician-*

driven legata alle rivascolarizzazioni, i risultati di efficacia sono stati confermati (*endpoint* composito di morte per cause CV, *stroke* non-fatale, o infarto miocardico non fatale).

Limiti dello studio

1. Gli autori enfatizzano l'assenza di significatività statistica per gli *endpoint* fatali (*death from CV causes, death from any cause*).

Non avere alcuna efficacia sulla mortalità generale o specifica è caratteristica comune a tutte le terapie ipolipemizzanti diverse dalle statine. Ciò viene interpretato nei commenti del *trial* a) come impossibilità da parte del farmaco di aggiungere efficacia supplementare al livello già elevato di efficacia proprio delle terapie aggiuntive b) come effetto di un *follow-up* troppo breve c) come mancanza reale di efficacia su questi *endpoint*.

Tuttavia, i risultati sui decessi, pur "non significativi", risultano accompagnati da trend costantemente a sfavore del braccio di intervento, dove la mortalità risulta sempre lievemente maggiore. Nei confronti del placebo vengono riportati incrementi del 4% per la mortalità generale [HR= 1,04 (IC 95% 0,88-1,24)] e incrementi del 3% in termini di mortalità cardiovascolare [HR= 1,04 (IC 95% 0,88-1,24)].

Inoltre, gli autori non fanno alcun riferimento ai trend decisamente più sfavorevoli riportati in Appendice per due *endpoint* fatali: 12% di rischio in più per lo *stroke* [HR= 1,12 (IC 95% 0,57-2,20)] e del 38% di infarto [HR= 1,38 (IC 95% 0,79-2,42)], sebbene non significativi in entrambi i casi.

Infine, l'articolo non riporta alcun dettaglio circa i 442 decessi di tipo CV non associati a infarto o *stroke*, inclusi nella definizione di "*CV death*": *sudden cardiac death, death due to heart failure, death due to CV procedures, death due to CV hemorrhage, death due to other CV causes*.

Rispetto a quanto sopra evidenziato, vale la pena ricordare che una precedente analisi di *safety* relativa a tre RCT di fase III, condotti in doppio cieco con *follow-up* di un anno,¹ ha riscontrato 14/2.424 morti per ogni causa nei trattati con acido bempedoico vs 4/1.197 tra coloro che avevano ricevuto placebo, da cui è calcolabile un RR=1,73 (IC 95% 0,57-5,24) di morte a sfavore dell'acido bempedoico, sebbene non significativo.

Pertanto, i trend associati al trattamento con acido bempedoico rilevati nello studio CLEAR, unitamente a quelli registrati in altri *trial*, dovrebbero suggerire una particolare attenzione nella fase di sorveglianza *post-marketing*.

2. Gli autori non hanno commentato i risultati pertinenti allo *stroke* emorragico.

Nell'Appendice all'articolo è riportato un aumento di rischio pari a 121% [HR=2,21 (IC 95% 1,01-4,85)] per l'acido bempedoico vs placebo relativamente agli *stroke* emorragici fatali e non fatali. Questo risultato è davvero rilevante e non è rassicurante constatare che, ai livelli abituali di confidenza (improponibili per una analisi secondaria non corretta per confronti multipli),

risulterebbe addirittura “significativo”.

Anche per questo *endpoint* il numero complessivo di eventi registrati è molto basso ma la sorveglianza *post-marketing* richiede particolare attenzione.

3. È dubbia la plausibilità dei risultati dell'analisi per sottogruppi pertinente alla tipologia di prevenzione.

La magnitudo di efficacia riportata “in prevenzione primaria” risulta 25% più elevata rispetto all'abbattimento del rischio rilevato “in prevenzione secondaria” (*Ratio of Hazard Ratios primary/secondary* = 0,68/0,91=0,74).

Tuttavia, questa analisi andrebbe commentata non tanto alla luce della “significatività statistica”, quanto piuttosto alla luce della plausibilità. Infatti, i pazienti a maggior rischio

basale di un *endpoint* sono notoriamente quelli, per i quali ci si aspettano risultati di efficacia di magnitudo maggiore.

Dai risultati illustrati in Appendice si osserva che il rischio basale dell'*endpoint* primario (ovvero, il rischio rilevato nel braccio placebo) nel sottogruppo dei pazienti in prevenzione primaria corrisponde alla metà (7,6%) rispetto a quello rilevato nel sottogruppo in prevenzione secondaria (15,7%).

In coerenza e in armonia con le differenze di efficacia che comunemente si osservano tra i risultati in prevenzione CV primaria e secondaria, la riduzione di rischio osservata nei pazienti con pregressi eventi CV avrebbe dovuto essere maggiore.

Implicazioni nella pratica clinica

A cura di M. Anselmi

UOC Cardiologia Ospedale Fracastoro San Bonifacio AULSS 9

È noto che una percentuale intorno al 10% di pazienti trattati con statine riferisce effetti collaterali, prevalentemente mialgie, tanto che la SAMS (*statin-associated muscle symphoms*) rappresenta una condizione clinica ben nota, sebbene, spesso, numericamente sopravvalutata, come affermato in una recente consensus di Società Scientifiche Europee.³

L'avvento di una nuova molecola come l'acido bempedoico, che nello studio CLEAR-Outcome ha mostrato di ridurre significativamente gli eventi cardiovascolari del 13% e che non ha effetti a livello muscolare, poiché agisce inibendo l'ATP-citrato-liasi epatica, offre ai clinici una nuova opzione terapeutica oltre a statine, ezetimibe, PCSK9i e inclisiran.

L'acido bempedoico può essere somministrato da solo o in associazione ad ezetimibe a pazienti ad elevato rischio cardiovascolare e con elevati livelli di colesterolo (nel *trial* i pazienti partivano da 139 mg/dl di LDL; pertanto non è detto che i risultati possano essere estesi a popolazioni con valori basali più bassi). All'unico dosaggio registrato (180 mg), il farmaco permette una riduzione di LDL di circa

il 18% e di circa 35-40% se associato a ezetimibe; dunque è meno efficace rispetto alla maggior parte delle statine e non può esserne considerato un'alternativa, bensì destinato unicamente a pazienti che non tollerano le statine (del tutto o ai dosaggi necessari per raggiungere il target) oppure associato alle statine, somministrate al massimo dosaggio, nel caso di mancato raggiungimento del target.⁴

Come sempre, l'introduzione di nuove molecole nel *real world* suggerisce un attento monitoraggio dei possibili eventi avversi che, nel caso dell'acido bempedoico, sono rappresentati da iperuricemia, gotta, peggioramento della funzione renale e da colelitiasi, risultati tutti maggiormente incidenti rispetto al placebo nel *trial* in oggetto.

Si può concludere, affermando che l'acido bempedoico rappresenta un'ulteriore opzione terapeutica nella lotta alle malattie cardiovascolari, da utilizzare con cautela e in modo appropriato, unicamente quando non sia stato possibile ottenere il target desiderato, trattando con statine alla massima dose tollerata.

Bibliografia

1. Bays HE, Banach Maciej, Catapano AL et al Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials 2020 Clinical Lipidology <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.
2. Therapeutics Initiative. Do statins have a role in primary prevention? Therapeutics Letter. Apr-Jun 2003; 48:1-2. <http://ti.ubc.ca/letter48>
3. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. European Heart Journal (2015) 36, 1012–1022. doi:10.1093/eurheartj/ehv043
4. ANMCO Expert opinion: Posizionamento terapeutico dell'acido bempedoico nel trattamento dell'ipercolesterolemia. Stefania Angela Di Fusco et al G Ital Cardiol 2023;24(6):490-498. DOI 10.1714/4041.40210



E quindi?

A. Martini - Direzione Farmaceutico Protesica Dispositivi Medici, Regione del Veneto
M. Caeran - Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Padova

Le informazioni riportate sono state estratte dalla scheda informativa regionale del farmaco, approvata dalla CTRF nella seduta del 18.03.2023

L'importanza della farmacovigilanza

L'intolleranza alle statine viene generalmente definita come impossibilità a proseguire la terapia con una statina ad un dosaggio tale da risultare efficace nel ridurre il rischio cardiovascolare. Per la diagnosi di intolleranza, il paziente deve aver ricevuto almeno due statine, di cui una alla più bassa dose iniziale approvata.

Una recente meta-analisi che ha incluso 176 studi (112 RCT e 64 studi di coorte) ha valutato che la prevalenza complessiva dell'intolleranza alle statine a livello mondiale è

del 9,1%, indipendentemente della definizione applicata.

Se vengono applicati i criteri diagnostici delle diverse società scientifiche, la prevalenza si riduce fino al 5,9%.

I risultati supportano l'idea che tale fenomeno sia molto spesso sovrastimato/sovra diagnosticato e sottolineano la necessità di un'attenta valutazione del paziente, prima di definirlo "intollerante alle statine", sottoponendolo ad esami bioumorali specifici ed almeno un secondo tentativo di trattamento con una statina differente.



In virtù di quanto illustrato sopra, è **IMPORTANTE INTRAPRENDERE AZIONI DI FARMACOVIGILANZA NEI CONFRONTI DELLE STATINE E DI SORVEGLIANZA POSTMARKETING E DI FARMACOVIGILANZA PER L'ACIDO BEMPEDOICO**

Le segnalazioni di Farmacovigilanza possono essere eseguite direttamente nel portale online di AIFA al sito <https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/>



Place in Therapy

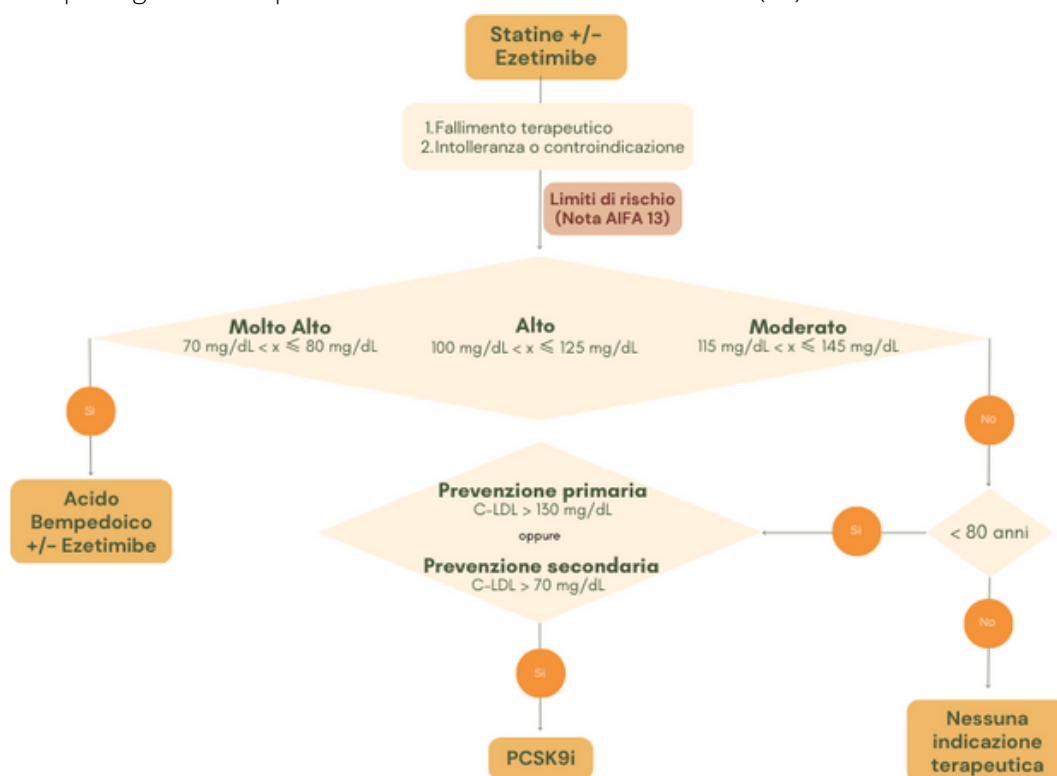
L'obiettivo del trattamento nei pazienti con ipercolesterolemia è abbassare i livelli di C-LDL per ridurre, conseguentemente, il rischio cardiovascolare associato. La strategia terapeutica deve tener conto della categoria di rischio del paziente, i livelli di C-LDL nel sangue e quanto questi si discostano dal valore target da raggiungere.

Il trattamento farmacologico raccomandato in prima linea è una statina, da sola o in associazione con ezetimibe; tuttavia, nei casi di intolleranza, al fine del conseguimento del target terapeutico, è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia.

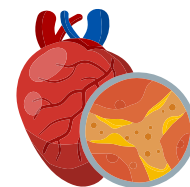
In pazienti a rischio molto alto (C-LDL target < 70 mg/dL, da Nota AIFA n.13), è raccomandata in prima linea l'associazione statina + ezetimibe.

In caso di fallimento terapeutico e/o intolleranza alle statine (da sole o in associazione), è raccomandato l'uso di acido bempedoico ± ezetimibe, quando i livelli basali e i valori target di C-LDL sono compatibili con l'efficacia (**Figura 1**). Se i valori di C-LDL sono elevati rispetto al valore target, è raccomandato in seconda linea l'utilizzo di iPCSK9 o altro approccio terapeutico.

Figura 1: Algoritmo per la gestione del paziente ad elevato rischio cardiovascolare (CV)



Una ri-analisi dello studio FOURIER, basata su dati regolatori, mette in discussione i risultati sulla mortalità di evolocumab



Articolo fornito da Luis Carlos Saiz, DTB Navarra (Spain),
co-autore della rianalisi dello studio Fourier e membro del comitato ISDB

Un gruppo di lavoro internazionale composto da membri di due bollettini ISDB [DTB Navarra (Spagna) e Therapeutics Initiative (Canada)], ha recentemente pubblicato su BMJ Open una rianalisi dei dati di mortalità dello studio FOURIER.

Lo studio mette in luce discrepanze importanti sulle cause di morte tra i dati riportati nel Dossier registrativo presentato alle autorità regolatorie per l'approvazione e quelli pubblicati nel *New England Journal of Medicine* (NEJM) nel 2017, quando furono resi pubblici i risultati.

Evolocumab è un anticorpo monoclonale appartenente alla nuova classe dei farmaci ipolipemizzanti approvato per il trattamento di pazienti che non raggiungono livelli di LDL ottimali con la dose massima tollerata di statina.

Lo studio FOURIER, condotto in 1.242 centri in 49 paesi, è stato sviluppato per supportare l'indicazione di evolocumab nella riduzione del rischio cardiovascolare in prevenzione secondaria, valutandone l'impatto versus placebo sugli outcomes cardiovascolari in 27.564 pazienti trattati con statina con evidenza clinica di aterosclerosi e C-LDL > 70 mg/dL.

I risultati pubblicati nel NEJM evidenziano l'efficacia di evolocumab nell'abbassare i livelli di colesterolo e la superiorità verso il placebo nel ridurre gli eventi cardiovascolari. Nonostante questo apparente beneficio, lo studio FOURIER fu interrotto precocemente, circa 30 mesi prima dei 56 previsti.

Dopo una revisione dettagliata dei dati sulla mortalità riportata nel Dossier (un documento di 25.000 pagine) e la successiva riassegnazione delle cause di morte, i ricercatori hanno riscontrato che la mortalità per infarto del miocardio era maggiore nel gruppo trattato con evolocumab (36 morti), rispetto al gruppo trattato con placebo (27 morti), diversamente da quanto riportato nello studio pubblicato sul NEJM (rispettivamente 25 e 30).

È stata inoltre riscontrata una mortalità per insufficienza cardiaca più elevata nel gruppo trattato con evolocumab (31 morti) rispetto a quello trattato con placebo (16 morti; dati non pubblicati).

Sulla base delle informazioni presenti nel Dossier registrativo, la rianalisi dei dati rivela che 360 degli 870 morti (41,4%) registrati durante lo studio, sono stati erroneamente assegnati.

Dopo la corretta riassegnazione, gli autori hanno riscontrato che la mortalità era il 20% più alta nel gruppo trattato con evolocumab rispetto al placebo, anziché il 5% come pubblicato nel NEJM nel 2017, sebbene questa differenza non fosse statisticamente significativa.

Tuttavia, se questa stima puntuale del 20% fosse stata mantenuta per l'intera durata dello studio, l'aumento della mortalità cardiovascolare da evolocumab avrebbe potuto raggiungere la significatività statistica prima della fine del *follow-up* previsto.

Nonostante la lunghezza del Dossier registrativo, non sono state riscontrate descrizioni di casi di ictus, infarto o angina non fatale. Inoltre, non erano disponibili presso l'agenzia regolatoria, i moduli di segnalazione di Case Report che rappresenterebbero un miglioramento importante anche per i casi futuri.

La rianalisi dello studio FOURIER è stata supportata anche dall'iniziativa RIAT (*Restoring Invisible and Abandoned Trials*), uno sforzo internazionale per rendere pubblici i dati scientifici nascosti, rianalizzare gli studi riportati in modo errato e individuare *biases* nella pubblicazione dei risultati degli studi clinici.

Gli autori ritengono deludente che Agenzie Regolamentazione come EMA e Health Canada non chiedano alle aziende tutte le informazioni collegate ad una sperimentazione. Diversamente, FDA richiede queste informazioni, accessibili solo dopo richiesta ai sensi del *Freedom of Information Act* (un processo che richiede diversi anni).

Questo articolo sottolinea l'urgente necessità di rendere pubblici i dati completi della sperimentazione clinica al fine di consentire una valutazione indipendente del rapporto rischio-beneficio dei farmaci.

Finora, in questo caso particolare, è stata possibile solo una parziale rianalisi. Per questo motivo, gli autori raccomandano di essere cauti nel prescrivere evolocumab a pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica, fino a quando non sarà disponibile una completa revisione dello studio FOURIER.

Questa rivalutazione mostra l'urgenza di importanti modifiche sulla reportistica dei trials, sulle modalità di supervisione e sull'eventuale intervento tempestivo dei comitati etici.

Bibliografia

- Erviti J, Wright J, Bassett K, et al. Restoring mortality data in the FOURIER cardiovascular outcomes trial of evolocumab in patients with cardiovascular disease: a reanalysis based on regulatory data. *BMJ Open* 2022;12:e060172. doi: 10.1136/bmjopen-2021-060172
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med Overseas Ed* 2017;376:1713–22. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
- Saiz LC, Erviti J, Leache L, Gutiérrez-Valencia M. Restoring Study PRGF: a randomized clinical trial on plasma rich in growth factors for knee osteoarthritis. *Trials* 24, 37 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13063-022-07049-3>.
- Sánchez M, Fiz N, Azofra J, Usabiaga J, Aduriz E, García A, et al. A randomized clinical trial evaluating plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus hyaluronic acid in the short-term treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthroscopy*. 2012;28(8):1070–8.

Dieci studi clinici del 2023 importanti per il progresso della medicina

Dott. L. Bozzini, farmacista, fondatore della rivista Dialogo sui Farmaci e collaboratore di InfoFarma

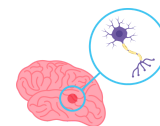
Introduzione

Il 2022 è stato un anno di alti e bassi nel settore biofarmaceutico, in quanto si sono verificati rallentamenti nella ricerca e fallimenti di studi clinici in fase avanzata. Il 2023 promette bene, in quanto in diversi rami della medicina sono in atto nuove ricerche molto promettenti (Vedi **Tabella 1**). Da parte della redazione della rivista NATURE MEDICINE è stato richiesto a vari esperti in campo medico quali siano, a loro giudizio, gli studi ed i risultati attesi più importanti della sperimentazione clinica nel 2023. Nella Tabella sono riportati i trial clinici in atto, la fase delle indagini, la condizione o la patologia interessate e il tipo e grado di intervento attuati (escludendo lecanemab, un anticorpo monoclonale per il trattamento del declino cognitivo lieve dell'Alzheimer, in quanto verrà trattato separatamente nel prossimo numero di InfoFarma).¹ Sono poi presentate le valutazioni dei singoli specialisti in merito agli studi oggetto di indagine, seguite da brevi commenti di InfoFarma a chiarimento/completamento delle materie trattate.

Tabella 1. Clinical trials to watch in 2023

Trattamento	Organizzazione	Descrizione	Fase	Indicazione
Exenatide	University College London	Effetto neuroprotettivo dell'exenatide, già in uso il diabete tipo 2, per un follow-up > 2 anni	3	Parkinson
Dieta ed esercizio fisico	Centros de Investigación en Red del Instituto de Salud Carlos III	Effetto a lungo termine di un intervento dimagrante basato su dieta mediterranea ipocalorica, attività fisica e supporto comportamentale	3	Obesità e sindrome metabolica
PSA, kallikrein panel, MRI, and prostate biopsy	Tampere University	Nuovo approccio di screening che riduce i danni derivanti dallo screening del PSA mantenendo la riduzione della mortalità	Studio randomizzato basato sulla popolazione	Cancro della prostata
Mirvetuximab soravtansine	Immunogen	ADC il cui target sono i tumori ad alta espressione di folato recettore-α	3	Cancro ovarico ricorrente platino-resistente
mRNA-1273 e vaccino bivalente	South Africa Medical Research Council	Efficacia del vaccino anti-COVID-19 in soggetti HIV-positivi	3	COVID-19
GenPHSat	Charité–Universitätsmedizin Berlin	Base editing per riparare una mutazione in cellule staminali muscolari e ricostruire il muscolo	1/2	Distrofia muscolare
HPV DNA testing and liquid-based cytology	Australian Centre for the Prevention of Cervical Cancer	HPV test vs Pap test per rilevare il cancro cervicale in fase iniziale	Studio randomizzato basato sulla popolazione	Cancro della cervice uterina
CTX001	CRISPR Therapeutics and Vertex Pharmaceuticals	Cellule staminali ematopoietiche autologhe CD34 modificate tramite tecnica di editing genomico CRISPR/cas9	1/2/3	Anemia falciforme
Fexinidazolo	Drugs for Neglected Diseases	Efficacia per os di fexinidazolo per la malattia del sonno T.B. rhodesiense vs esistenti melarsoprol e suramina	2/3	Infezione da T. brucei rhodesiense
Digossina	ETH Zurich	Disgregazione dei cluster CTC	1	Cancro del seno metastatico

EXENATIDE: un antidiabetico per il Parkinson?²



Appare particolarmente attrattivo lo studio di fase 3 sull'exenatide per la malattia di Parkinson (PD) e ciò non solo per problemi meramente scientifici ma anche di pratica clinica. Il farmaco, che ha il grande vantaggio di essere un prodotto già ampiamente utilizzato in pazienti diabetici anziani, è ora riproposto per una nuova indicazione. Se si giungesse a un risultato positivo, sarebbe qualcosa che potrebbe davvero essere adottato nella pratica clinica in modo molto pratico. Gli studi su tale farmaco avevano portato a dati preclinici ragionevoli e ad alcuni risultati promettenti di fase 2 per cui, nel mondo della PD in cui non esiste un modello animale per una validità predittiva davvero eccezionale, questo probabilmente è quanto di meglio si possa ottenere. La comunità scientifica e dei malati è alla ricerca di risultati inequivocabili, positivi o negativi che siano. Una risposta positiva chiarificatrice sarebbe ottimale, ma altrettanto lo sarebbe una risposta negativa.

A cura di Roger Albin, professor of neurology and co-director of the Movement Disorders Clinic in the Department of Neurology at the University of Michigan Medical School.

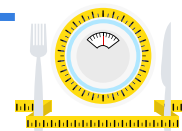
La PD è la seconda malattia neurodegenerativa più comune nel mondo, colpendo oltre 10 milioni di persone e una prevalenza in aumento. Sono disponibili trattamenti sintomatici, che riguardano principalmente le strategie di sostituzione della dopamina e sono in grado di fornire miglioramenti ai disturbi motori principali della PD - tremore, rigidità degli arti e lentezza dei movimenti - ma non incidono sulla natura progressiva della malattia né sulla maggior parte dei sintomi non motori.

L'exenatide (Bydureon, Byetta), un agonista del recettore del peptide 1 simile al glucagone (GLP-1), è un farmaco efficace nel diabete mellito di tipo 2 in grado di stimolare il rilascio di insulina in presenza di elevati livelli glicemici. Parallelamente alla conferma dell'efficacia dell'exenatide sul controllo glicemico, in indagini di laboratorio è stato osservato che manifesta effetti benefici sui neuroni mostrando, in modelli animali, proprietà neurotrofiche. Ciò ha suscitato l'interesse riguardo al suo potenziale utilizzo in malattie neurodegenerative e, in particolare, sulla possibilità che possa rallentare o fermare la degenerazione nel Parkinson. Sono stati avviati studi pilota nell'uomo, prima in uno studio in aperto su 45 pazienti per 48 settimane, poi su 60 in doppio cieco controllato con placebo della stessa durata di tempo, in cui è stato osservato che il farmaco è ben tollerato e mostra effetti incoraggianti sugli aspetti motori e non motori della malattia. Il passo successivo è quindi confermare o meno questo effetto neuroprotettivo di exenatide e vedere se tale effetto può essere riprodotto in un contesto multicentrico che includa un numero maggiore di partecipanti con un *follow-up* più lungo. Lo studio sopra riportato è di fase 3 su 200 soggetti con PD, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con placebo, di exenatide una volta alla settimana per 2 anni, come potenziale trattamento modificante la PD. Un obiettivo importante è esplorare se eventuali effetti positivi rimangono statici o aumentano (o no) quando il trattamento viene continuato per un periodo di 96 settimane.



Exenatide è disponibile in Italia ed è indicato in pazienti adulti, adolescenti e bambini dai 10 anni di età in su, con diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico in associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti inclusa insulina basale, quando la terapia in uso, insieme alla dieta e all'esercizio fisico, non fornisce un adeguato controllo glicemico.

Dieta mediterranea per perdita di peso³



Nessuno studio ha mai dimostrato che la perdita e il mantenimento del peso utilizzando una dieta sana a ridotto contenuto calorico e l'attività fisica diminuiscano il rischio di malattie cardiovascolari nelle persone in sovrappeso od obese. Lo studio Look AHEAD negli USA, condotto su persone con diabete, è stato interrotto per mancanza di efficacia nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e mortalità dopo circa 10 anni di follow-up, nonostante si siano ottenute differenze significative tra gli interventi a lungo termine di perdita di peso. La nostra ipotesi è che un programma intensivo di intervento sullo stile di vita, mirato alla perdita di peso e basato sulla tradizionale dieta mediterranea, sia un approccio

sostenibile a lungo termine per raggiungere la perdita di peso negli adulti in sovrappeso e obesi e che i cambiamenti dello stile di vita ottenuti potranno esercitare un effetto benefico sull'attività cardiovascolare morbilità e mortalità.

A cura di Jordi Salas Salvadó, Distinguished Professor of Nutrition at Rovira i Virgili University and Principal Investigator at CIBER-Obn Instituto de Salud Carlos III, Spain.

Predimed-plus è uno studio di lunga durata finalizzato a misurare l'efficacia sul rischio di malattie cardiovascolari, in persone in sovrappeso o obese, di un intervento intensivo sullo stile di vita per la riduzione del peso.

L'intervento prevede una dieta mediterranea a basso contenuto energetico, la promozione dell'attività fisica e un supporto comportamentale ed è posto a confronto rispetto a una dieta meno intensiva (gruppo di controllo) che prevede ancora una dieta mediterranea, ma senza restrizioni energetiche e senza programmi di stile di vita o di attività fisica. L'obiettivo è di valutare se l'intervento più intensivo abbia maggiori probabilità di indurre una perdita di peso a lungo termine, una riduzione del rischio di malattie cardiovascolari e una migliore qualità della vita

nelle persone anziane con sindrome metabolica (combinazione di diabete, ipertensione e obesità) rispetto a quando si adotta la sola dieta mediterranea. Lo studio, che si svolge in Spagna, è iniziato nel settembre 2013 e si dovrebbe concludere nel dicembre 2024. Il reclutamento dei partecipanti è iniziato nel settembre 2013 e si è concluso nel dicembre 2016. Sono stati arruolati 6.874 partecipanti in 23 centri di reclutamento e 7 gruppi di supporto. La ricerca è supportata da Instituto de Salud Carlos III spagnolo ed European Research Council.

Cancro prostata: un nuovo screening⁴



L'affidabilità scientifica del test sul PSA è molto controversa, in quanto può evidenziare il cancro alla prostata ma a scapito di trattamenti di forme tumorali ininfluenti sulla salute in termini di riduzione della mortalità. Ciò che miriamo a rilevare è solo il cancro prostatico aggressivo clinicamente rilevante, riducendo al minimo la diagnosi di forme non importanti e a basso rischio per la salute, espressione di sovradiagnosi (nel senso che non progredirebbero anche se non evidenziate e non trattate). Uno studio precedente (BJU Int 2022 Aug 130(2):193-199, NdT) ha mostrato vantaggi paragonabili a quelli di altri programmi di *screening* del cancro, ma volevamo impegnarci maggiormente per sfruttare i recenti sviluppi al fine di ridurre i danni, tra cui un eccesso di diagnosi e di biopsie non necessarie.

A cura di Anssi Auvinen, professor of health sciences at Tampere University, Finland.

Quello in atto è uno studio di popolazione sullo *screening* del

cancro alla prostata. Un totale di oltre 117.000 uomini di età compresa tra 50 e 63 anni di Helsinki e Tampere sono a random raggruppati in due bracci, di cui uno sottoposto all'intervento diagnostico (*screening*), l'altro al controllo. L'obiettivo è di giungere ad una riduzione degli effetti dannosi dello *screening*, conseguenti a sovradiagnosi, pur mantenendo il più possibile i benefici sulla salute (riduzione della mortalità per cancro prostatico). Per lo *screening* e la diagnostica si fa ricorso a tre diversi livelli di valutazione del rischio, PSA, test callicreina, risonanza magnetica, dimostratisi in grado, se usati in forma integrativa, di aumentare la specificità per il cancro prostatico clinicamente rilevante, ma mai testati in un contesto di studio randomizzato. L'end-point principale è la mortalità per tale forma tumorale dopo 10 e 15 anni di *follow-up*.

ADC (Antibody-Drug Conjugates) per cancro ovarico⁵



I risultati più imminenti e importanti di studi attesi nel mio campo per il 2023 riguardano mirvetuximab soravtansine, di ImmunoGen. Il 14 novembre 2022 tale farmaco ha ottenuto l'approvazione con procedura accelerata dalla US FDA, e ciò sulla base dei risultati di uno studio a braccio singolo in cui sono state arruolate 106 donne con carcinoma ovarico resistente al platino, elevata espressione del recettore del folato- α e già trattate con un massimo di tre precedenti regimi, almeno uno dei quali includeva bevacizumab (Avastin). Con l'approvazione accelerata, l'azienda può commercializzare il proprio farmaco secondo l'indicazione concordata con l'FDA, in questo caso pazienti con carcinoma ovarico ricorrente resistente al platino. Affinché il farmaco passi dall'approvazione accelerata a quella regolare, è necessario condurre uno studio confermativo per accertare la sua sicurezza ed efficacia complessive. In questo caso i risultati iniziali dello studio di conferma di fase 3, MIRASOL, sono previsti per l'inizio del 2023. Questo farmaco fa parte della famiglia biotech dei coniugati farmaco-anticorpo (ADC), sostanze già utilizzate per il trattamento di vari tumori solidi ed ematologici, ma questo è il primo per il cancro ovarico.

Per l'ammissibilità alla sperimentazione clinica dovrà essere accompagnato da un test diagnostico complementare, che sia espressione del recettore del folato- α .

Ci aspettiamo infatti che circa un terzo delle pazienti con carcinoma ovarico ricorrente, resistente al platino, presenti tale elevata espressione recettoriale. Il campo dell'ADC si sta espandendo rapidamente, con il trastuzumab deruxtecan approvato nell'aprile 2022 contro il cancro al seno, ma è passato molto tempo da quando un nuovo agente citotossico è stato approvato per il cancro ovarico. Tra i trattamenti per i tumori ginecologici, questo è solo il secondo ADC approvato finora, dopo tisotumab vedotin (09/2021) per pazienti con carcinoma cervicale ricorrente precedentemente trattato. Ora ne abbiamo uno per il cancro alle ovaie. Diversi altri ADC sono in fase di sviluppo e se approvati, in quanto efficaci, sarà fornito un solido quadro per studi clinici che valutano nuove combinazioni in diversi contesti patologici.

A cura di Robert L. Coleman, chief scientific officer at US Oncology Research.

Nelle pazienti con carcinoma ovarico epiteliale resistente al

platino la chemioterapia con un singolo farmaco dimostra attività limitata e notevole tossicità. La tecnologia di coniugazione ADC utilizza gli anticorpi monoclonali per trasportare principi attivi ad elevata attività e potenza nelle cellule bersaglio; più specificamente, combina un anticorpo monoclonale, in grado di identificare con alta specificità cellule tumorali, a un chemioterapico la cui funzione è di distruggerle. Mirvetuximab soravtansine (MIRV) è un coniugato di tale famiglia, il cui primo target è il recettore del folato- α in tumori ovarici sierosi di alto grado, peritoneali primari o delle tube di Falloppio resistenti al platino, mentre il secondo è di interrompere la formazione dei microtubuli tumorali. SORAYA è uno studio di fase II a braccio singolo in cui sono state valutate efficacia e sicurezza di MIRV in pazienti con tale tipo di forme tumorali. Sono state arruolate 106 pazienti di 11 paesi



Mirvetuximab soravtansine non è ad oggi disponibile in Italia.

sottoposte ad un massimo di tre trattamenti precedenti per cancro ovarico, incluso bevacizumab. Sono state trattate con MIRV ogni 3 settimane e il *follow-up* mediano è stato di 13,4 mesi. Tra le 105 pazienti valutate, una risposta anticancro obiettiva è stata osservata in 34 pazienti (32,4%), inclusa una risposta completa o la scomparsa di tutti i segni del cancro in 5 (4,8%). Altri 48 pazienti (45,7%) avevano una malattia stabile. Il tasso di controllo della malattia (comprese le risposte obiettive e la malattia stabile di ≥ 12 settimane) è stato del 51,4%. Un totale di 75 pazienti (71,4%) ha mostrato una riduzione del tumore. La durata mediana della risposta è stata di 6,9 mesi. Gli eventi avversi più comuni associati al trattamento sono stati visione offuscata (41%), cheratopatia (29%), nausea (29%) e secchezza oculare (25%), neuropatia periferica (18%). Eventi avversi gravi si sono verificati nell'11% dei pazienti.

Vaccinazione COVID-19 e HIV⁶



Nel dicembre 2021 abbiamo avviato una sperimentazione clinica per arruolare all'incirca 14.500 partecipanti in più di 50 centri di ricerca in otto paesi dell'Africa sub-sahariana. Il *trial* clinico multicentrico di fase 3 di Ubuntu valuterà l'efficacia del vaccino mRNA-1273 (Moderna) anti-COVID-19 in adulti infetti da HIV o con altre comorbidità che aumentano il rischio di forme gravi di COVID-19 grave. Questo studio includerà un numero minore di soggetti HIV-negativi. C'è un urgente bisogno di valutare l'infezione e la clearance virale in persone immunocompromesse, caratteristiche che saranno valutate nel nostro studio. I risultati, attesi per il 2023, dovrebbero indicare quale sia il numero ottimale di dosi vaccinali in soggetti HIV, così come in altri adulti in condizioni di salute che potrebbero indurli a rischio di COVID-19 grave. Sono attesi anche dati in merito a persone già infettate dal coronavirus SARS-CoV-2, e che quindi probabilmente hanno una certa immunità, per conoscere se abbiano bisogno di tante dosi di vaccino quante quelle in soggetti non precedentemente infettati. Vogliamo anche sapere se il vaccino Moderna originale è inferiore a quello nuovo bivalente, che include la proteina spike di una variante preoccupante di SARS-CoV-2. Questo confronto diretto dell'mRNA-1273 con il vaccino bivalente dovrebbe darci un'idea dell'utilità dei vaccini variante-

specifici.

Ci auguriamo che quando questi risultati saranno il prossimo anno pubblicati, aiuteranno a perfezionare una strategia vaccinale ottimale e il miglior regime per le persone con infezione da HIV.

A cura di Glenda Gray, president and CEO of the South Africa Medical Research Council.

Lo studio è stato progettato per conoscere quale regime vaccinale, probabilmente in combinazione con una migliore cura dell'HIV, potrebbe servire come modello di sanità pubblica per un approccio efficace ed economico alla prevenzione di malattia SARS-CoV-2, diffusione virale prolungata ed emergenza di varianti all'interno di una popolazione di immunocompromessi. Inoltre, permetterà di valutare se le risposte immunitarie post-vaccinali siano correlabili a questi risultati clinicamente importanti. Lo studio arruolerà oltre 14.000 adulti in cliniche dell'Africa orientale e meridionale, suddivisi in quattro gruppi base al fatto che siano o meno HIV-compromessi e abbiano o meno prove di pregressa infezione da SARS-CoV-2. Un'altra differenziazione tra gruppi consiste nel numero di dosi di vaccino somministrate ai pazienti in essi inclusi.



Il vaccino mRNA-1273 (Moderna) è disponibile in Italia ed è indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 6 mesi.

Distrofie muscolari ed editing genomico⁷



Le cellule staminali muscolari sono le uniche in grado di rigenerare i muscoli. In pazienti con una distrofia muscolare genetica, in cui i muscoli si deteriorano per motivi genetici, queste cellule staminali presentano mutazioni che ne

compromettono la funzionalità.

Ma ora queste mutazioni possono essere corrette con CRISPR-Cas9 e altri strumenti e ciò significa che il muscolo può essere ricostruito, cosa che in tali patologie era prima impossibile. Le

distrofie muscolari sono un gruppo di circa 50 malattie diverse che portano giovani e bambini a perdere la capacità di camminare, o di respirare, e li rendono costretti alla sedia a rotelle nel giro di un paio d'anni. Stiamo lavorando con cellule staminali muscolari corrette in grado di ricostruire i muscoli e lo testeremo in uno studio chiamato bASKet. Nel *trial* bASKet si pongono due domande principali. Il primo riguarda la sicurezza. Ciò che noi vorremo vedere è che ai pazienti non succeda nulla che peggiori la malattia, come l'attivazione di un gene che codifica per un soppressore tumorale. Facciamo tutti i tipi di test di sicurezza preclinici per escludere tale possibilità. Nuove proteine saranno prodotte da queste cellule staminali, che probabilmente non sono state viste dal sistema immunitario del paziente, che quindi potrebbero attaccarle in quanto estranee. Inietteremo le cellule riparate nel paziente in modo autologo e controlleremo alcuni mesi dopo per vedere se il nuovo muscolo si è ricostruito. La seconda domanda che stiamo affrontando riguarda il miglioramento clinico. Questo è ciò che le agenzie di regolatorie ci hanno chiesto di verificare. Speriamo di avere i primi dati pochi mesi dopo aver iniziato a trattare i pazienti, a giugno e luglio 2023.

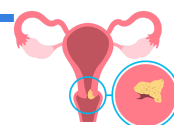
A cura di Simone Spuler, leader of the myology research group and the Outpatient Clinic for Muscle Disorders at the Experimental and Clinical Research Center, a joint institution established by the Max Delbrück Center and the Charité-Universitätsmedizin, in Berlin, Germany.



GenPHSat non è ad oggi disponibile in Italia.

In chi soffre di distrofie muscolari, una classe di disturbi che comprende circa 50 malattie genetiche, le cellule muscolari presentano mutazioni che ne compromettono la funzionalità, portando rapidamente alla perdita di mobilità e alla comparsa di disfunzioni respiratorie. Questo studio di fase 1 e 2 si propone l'utilizzo, per la prima volta nell'uomo, di GenPHsat, cellule staminali muscolari primarie derivate da cellule satellite umane ottenute dal tessuto muscolare del paziente e dal gene modificato in vitro prima del trapianto, in soggetti con distrofia muscolare dei cingoli (LGMD) pelvici e delle spalle. Le cellule staminali muscolari sono fondamentali per la rigenerazione dei tessuti che formano i muscoli. La tecnica GenPHsat, classificata tra i trattamenti medicali avanzati (ATMP, *Advanced Therapy Medicinal Products*) è indagata per verificare se può essere un'opzione terapeutica per una patologia che al momento non dispone di nessun trattamento. In definitiva, la sperimentazione clinica di fase iniziale intende valutare efficacia e sicurezza di un trapianto autologo di staminali muscolari modificate con CRISPR-Cas9 in soggetti con LGMD. I risultati sono attesi tra giugno e luglio di quest'anno.

Screening del cancro cervicale in persone vaccinate⁸



La vaccinazione contro il virus del papilloma umano (HPV), iniziata circa 15 anni fa, protegge le donne dal cancro alla cervice uterina ed ora è regolarmente offerta alle giovani nella maggior parte dei paesi ad alto reddito. Con il passare del tempo, sempre più donne vaccinate da bambine o adolescenti stanno raggiungendo l'età in cui viene preso in considerazione lo *screening* del cancro cervicale ed è importante comprenderne l'approccio più efficace in una popolazione vaccinata.

Questo studio è importante in quanto è il primo condotto su ampia scala, controllato, randomizzato, internazionale, che valuterà il rilevamento primario dell'HPV in una popolazione estesamente vaccinata contro il virus del papilloma umano. I risultati della randomizzazione secondaria valuteranno i nuovi

approcci per la gestione delle donne HPV-positive, approcci che saranno importanti per i programmi di *screening* cervicale che stanno passando al test HPV primario.

Lo studio COMPASS si pone anche altri obiettivi come la gestione delle donne positive all'HPV ed indica nuove piattaforme e tecnologie di test HPV, che dovrebbero migliorare le prestazioni complessive dei test HPV a livello di popolazione.

A cura di Karen Canfell, chair of the Cancer Screening and Immunisation Committee of Cancer Council Australia.

Lo studio comporterà il reclutamento di oltre 76.000 donne, di età compresa tra 25 e 69 anni, che hanno partecipato allo *screening* cervicale o al *follow-up* routinario successivo.

Editing genetico per l'anemia falciforme⁹



Con impazienza stiamo tutti aspettando i primi dati a lungo termine delle strategie di modifica genetica nell'anemia falciforme (AF) e nella talassemia. Esistono rapporti preliminari di editing efficiente. La domanda chiave è se questi innesti genici perdurano stabilmente. Abbiamo visto innesti stabili a lungo termine molto sicuri di cellule

staminali trattate con vettori lentivirali e una sicurezza prolungata, ma sarà lo stesso per gli strumenti di modifica genetica? Nel 2023 si potrà a breve osservare i risultati provvisori di editing genetico di uno studio multicentrico sull'AF, sponsorizzato da CRISPR Therapeutics e Vertex Pharmaceuticals. È uno studio di fase 1/2/3 a braccio

singolo, in aperto, multicentrico, a dose singola, in persone con AF grave. Lo studio sta valutando la sicurezza e l'efficacia delle cellule staminali progenitrici ematopoietiche umane CD34+ autologhe, modificate con CRISPR-Cas9. I partecipanti ricevono una singola infusione di queste cellule attraverso un catetere venoso centrale. Il massimo risultato di particolare interesse sarebbe l'assenza, nei partecipanti allo studio, di qualsiasi grave crisi vaso-occlusiva per almeno 12 mesi consecutivi. Sarà fondamentale verificare la stabilità a lungo termine e la composizione policlonale dell'innesto senza l'insorgenza di eventi avversi. Oltre a questo, ciò che non vediamo l'ora di vedere è il risultato di questo primo test clinico di quelli definiti geni di "scrittura", cioè la correzione di mutazioni genetiche introducendo editing di sequenze più lunghe, non ancora clinicamente raggiunti. Noi e altri stiamo attivamente lavorando a stretto contatto su questo.

A cura di Luigi Naldini, professor of cell and tissue biology and of gene and cell therapy at the San Raffaele University School of Medicine, and scientific director of the San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy, Italy.

L'anemia falciforme (AF) è una malformazione genetica ereditaria dell'emoglobina, la proteina che nei globuli rossi trasporta l'ossigeno. Nelle persone con tale disturbo si ha la produzione di emoglobina S deossigenata, causa di deformazione dei globuli rossi, che assumono una forma poco flessibile a mezzaluna (falce), e di alterazione della loro funzione. I globuli rigidi e distorti ostruiscono i vasi sanguigni, specie in milza, fegato, polmoni, cuore, occhi, inibendo la circolazione ematica, causando forti dolori e infezioni ricorrenti.

L'AF provoca nel tempo un aumento dei danni a organi e tessuti e del rischio di ictus. La patologia è originata dalla mutazione di una singola base nella sequenza del DNA del gene della β -globina. In individui sani, la posizione 6 della sequenza aminoacidica risultante è l'acido glutammico,

mentre nei pazienti con anemia falciforme è sostituito dalla valina.

Tale mutazione provoca la formazione di emoglobina S. È una condizione monogenica (mutazione in un singolo gene), autosomica (assenza del gene su cromosoma sessuale), recessiva (sviluppo solo se la mutazione è ereditata da entrambi i genitori). La differenza tra AF e beta-talassemia è che la prima è causata da una mutazione molto specifica nel gene della β -globina, mentre la beta-talassemia può trarre origine da più mutazioni nello stesso gene. Sebbene abbiano esiti simili, la beta-talassemia non causa la deformazione dei globuli rossi. Le opzioni terapeutiche per l'AF sono attualmente limitate. I pazienti in genere richiedono frequenti trasfusioni di sangue e i farmaci sono generalmente raccomandati per alleviare gli attacchi algici o ridurre la frequenza. Gli antibiotici sono spesso prescritti per prevenire frequenti infezioni batteriche, in particolare nei bambini. L'unica cura attualmente disponibile per l'AF è il trapianto di midollo osseo da un donatore sano, ma tale approccio presenta significative difficoltà, tra cui l'identificazione di un donatore adatto, il rigetto immunitario del trapianto e la GVHD (*graft-versus-host disease*). Inoltre è tipicamente limitato a bambini e giovani perché i rischi associati aumentano con l'età del paziente. CRISPR è una tecnica in grado di modificare gli acidi nucleici di cui è costituito il genoma di tutti gli organismi viventi. È anche definita un "correttore di bozze" del DNA, un editing genetico che permette di intervenire in maniera precisa e selettiva per correggere errori genetici nel DNA. Nel caso dell'AF consiste nel riparare la mutazione nel gene dell'emoglobina adulta responsabile della patologia, inducendo la produzione della forma sana e normale di emoglobina adulta. Per un maggiore approfondimento della materia vedi: *Gene Editing Treatments. Sickle cell gene therapy using CRISPR*.¹⁰



Exagamglogene autotemcel (CTX001) non è ad oggi disponibile in Italia.

Fexinidazolo nella malattia del sonno¹¹



Nel 2023 saranno disponibili i risultati completi della nostra sperimentazione clinica su un medicinale innovativo, completamente orale e sicuro per il trattamento della variante della malattia del sonno causata dal *Trypanosoma brucei rhodesiense*. Conosciuta anche come tripanosomiasi africana umana (HAT), questa malattia parassitaria negletta, trasmessa dalla puntura della mosca tse-tse, provoca gravi disturbi neuropsichiatrici. A differenza del *T. brucei gambiense*, per il quale gli esseri umani sono considerati il serbatoio principale, *T. brucei rhodesiense* è altamente zoonotico, con gli animali che rappresentano il serbatoio principale. È endemico nell'Africa orientale e meridionale, evolve rapidamente e, se non trattato, può uccidere in settimane o mesi. Per decenni i medici nei

paesi endemici hanno dovuto curare la malattia del sonno utilizzando il melarsoprol, un derivato dell'arsenico così tossico da uccidere il 5% dei pazienti. La nostra organizzazione ha iniziato a sviluppare una serie di farmaci migliorativi e nel 2018 ha registrato il fexinidazolo, un primo farmaco completamente orale, sicuro ed efficace per la variante della malattia causata da *T. brucei gambiense*. Ma per i pazienti, con la variante causata da *T. brucei rhodesiense*, è necessario ancora ricorrere, nei casi avanzati, al temuto melarsoprol. Questo studio clinico sta valutando l'efficacia del fexinidazolo per la malattia del sonno causata da *T. brucei rhodesiense* in confronto a quella dei farmaci esistenti, melarsoprol e suramin.

I risultati completi saranno presentati all'Agenzia Europea per i Medicinali nel 2023 e ci aspettiamo di ottenere un parere favorevole.

A cura di Olaf Valverde, clinical project leader of the human African trypanosomiasis team of the Drugs for Neglected Diseases initiative.

La HAT, nota anche come malattia del sonno, è una malattia tropicale causata da due sottospecie di *Trypanosoma brucei*: *T. b. gambiense* nell'Africa occidentale e centrale, *T. b. rhodesiense* nell'Africa orientale. I parassiti sono trasmessi attraverso la puntura della mosca tse-tse ematofaga. La HAT non trattata, una volta che i tripanosomi hanno attraversato la barriera ematoencefalica e infestato il liquido cerebrospinale, presenta

di solito un decorso fatale.

A rischio di infezione sono soprattutto le popolazioni che vivono in remote aree rurali dell'Africa subsahariana (oltre 60 milioni di persone). Fino a qualche anno fa il trattamento della malattia, pur efficace, risultava particolarmente oneroso per pazienti e sanitari a causa della necessità di dover essere somministrato in ambiente nosocomiale per infusione o iniezione. Da un paio di anni è stato approvato (FDA) un farmaco orale, fexinidazolo, dimostratosi sicuro ed efficace nei confronti di *T. brucei gambiense*. Un nuovo studio clinico sta valutando l'efficacia del fexinidazolo per la malattia del sonno causata da *T. brucei rhodesiense*, con buone prospettive di risultati positivi.



Fexinidazolo non è ad oggi disponibile in Italia.

Digossina e cellule tumorali circolanti¹²



Il mio laboratorio si interessa di metastasi. Più del 90% delle persone con cancro muore quando compaiono le metastasi. È un grosso problema irrisolto. Recentemente abbiamo scoperto che la metastasi è guidata alla formazione principalmente da gruppi di cellule tumorali circolanti (CTC), aggregati multicellulari di cellule che, staccatesi dal tumore primario, circolano nel sangue e quindi metastatizzano. Questa scoperta ha sfidato il dogma prevalente nel campo delle metastasi in quanto, fino a pochi anni fa, si riteneva che esse originassero da singole cellule maligne diffuse in altri organi per riprodursi e generare nuovi tumori. Grazie a nuove tecnologie, abbiamo finalmente potuto indagare su campioni di sangue di pazienti e in modelli animali, che ci hanno permesso di identificare *cluster* CTC. Abbiamo anche scoperto che ci sono farmaci, come la digossina, che hanno la capacità di disaggregare questi CTC e dissolvere i *cluster*, bloccando le metastasi in modelli preclinici attuati in laboratorio. Ora abbiamo organizzato un piccolo studio di fase 1 come test del meccanismo. Esaminiamo il sangue di pazienti con carcinoma mammario metastatico avanzato e, quando individuiamo *cluster* CTC, somministriamo ai pazienti il farmaco per 3 settimane, durante le quali misuriamo l'abbondanza e le caratteristiche dei *cluster*. La digossina è un noto farmaco usato per trattare patologie cardiache, ma presenta questo bellissimo effetto collaterale. Se la sperimentazione avrà successo, prevediamo la progettazione di molecole migliori di dissociazione dei *cluster*, in grado di ottenere la loro completa dissoluzione e specificamente

finalizzate alla cura del cancro.

Questo è il prossimo obiettivo ambizioso: consentire una nuova modalità di trattamento del cancro che mira a bloccarne la diffusione.

A cura di Nicola Aceto, associate professor of molecular oncology at ETH Zurich.

Le cellule tumorali circolanti (CTC) sono considerate precursori di metastasi in vari tipi di cancro e si trovano nel sangue dei malati come singole CTC e *cluster* CTC, con quest'ultimo caratterizzato da una maggiore capacità di seminare metastasi. Il *cluster* CTC condivide diverse proprietà che comunemente caratterizzano la biologia delle cellule staminali che guidano la formazione di metastasi. I dati preclinici mostrano che tali *cluster* possono essere disaggregati in singole cellule mediante il trattamento con glicosidi cardiaci come la digossina. Questo studio esplorativo terapeutico a braccio singolo sulla digossina indaga se i glicosidi cardiaci sono in grado di interrompere i *cluster* CTC nei pazienti con carcinoma mammario. Le persone con tale forma tumorale avanzata o metastatica, in cui potrebbero essere identificati *cluster* CTC, sono trattate con una dose di mantenimento giornaliera individualizzata di digossina, adattata alla loro funzione renale. I campioni di sangue per l'analisi del livello sierico di digossina e la dimensione media dei *cluster* CTC verranno prelevati in punti temporali specificati.¹³



Digossina è disponibile in Italia ed è indicata nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica con prevalente disfunzione sistolica e per il trattamento della fibrillazione e del flutter atriale cronico al fine di contenere la frequenza di risposta ventricolare.

Bibliografia

1. Arnold, C., Webster, P. 11 clinical trials that will shape medicine in 2023. *Nat Med* 28, 2444–2448 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02132-3>;
2. Vijjaratnam N et al. Exenatide once weekly over 2 years as a potential disease-modifying treatment for Parkinson's disease: protocol for a multicentre, randomised, double blind, parallel group, placebo controlled, phase 3 trial: The 'Exenatide-PD3' study. *BMJ Open* 2021 May 28;11(5):e047993;
3. Jordi Salas-Salvadó et al. Effect of an energy-restricted Mediterranean diet, physical activity and behavioral intervention on the primary prevention of cardiovascular disease. In <https://www.isrctn.com/ISRCTN89898870>;
4. ClinicalTrials.gov. A randomized trial of early detection of clinically significant prostate cancer (ProScreen) (ProScreen). <https://ichgcp.net/it/clinical-trials-registry/NCT03423303>;
5. Matulonis UA, Lorusso D, et al. Efficacy and Safety of Mirvetuximab Soravtansine in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer With High Folate Receptor Alpha Expression: Results From the SORAYA Study. *J Clin Oncol*. 2023 May 1;41(13):2436-2445. doi: 10.1200/JCO.22.01900;
6. ClinicalTrials.gov - Efficacy study of COVID-19 mRNA vaccine in regions with SARS-CoV-2 variants of concern (CoVPN3008). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05168813>;
7. ClinicalTrials.gov - Evaluating safety and efficacy of autologous gene-edited muscle stem cells (GenPHSats-bASKet). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05588401>
8. ClinicalTrials.gov - Compass - Randomised controlled trial of primary HPV testing for cervical screening in Australia;
9. ClinicalTrials.gov - Evaluation of safety and efficacy of CTX001 in pediatric participants with severe sickle cell disease (SCD). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05329649>;
10. <https://www.synthego.com/crispr-sickle-cell-disease#approaches-to-crispr-sickle-cell-disease-gene-therapy>;
11. ClinicalTrials.gov - Efficacy and safety of fenidazole in patients with human african trypanosomiasis (HAT) due to *Trypanosoma brucei rhodesiense*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03974178>;
12. ClinicalTrials.gov. Digoxin induced dissolution of CTC clusters. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03928210>;
13. <https://ichgcp.net/it/clinical-trials-registry/NCT03928210>.

NOTA INFORMATIVA

Antibiotici Fluorochinoloni ad uso sistemico ed inalatorio: richiamo alle limitazioni d'uso



A cura di: Liana Dal Mas, Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Padova

Le informazioni riportate sono state estratte dalla nota informativa importante concordata con

le autorità regolatorie europee e AIFA riguardante gli antibiotici fluorochinoloni.¹

Nel 2018 l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha effettuato una valutazione dei rischi di reazioni avverse gravi, di lunga durata, invalidanti e potenzialmente irreversibili a seguito dell'utilizzo di antibiotici fluorochinoloni; queste interessano soprattutto il sistema muscoloscheletrico e nervoso e si possono verificare sia a breve che a lungo termine.

A seguito di questa indagine, EMA ha condotto uno studio per l'analisi dei livelli di prescrizione dei fluorochinoloni in sei differenti banche dati sanitarie europee, dalle quali è emerso che questi antibiotici sono ancora ampiamente

utilizzati al di fuori delle indicazioni autorizzate.

Sulla base di questi dati preliminari, i titolari delle Autorizzazioni all'Immissione in Commercio dei suddetti farmaci, in accordo con EMA e AIFA, hanno deciso di divulgare una nota informativa importante rivolta ai medici e, in generale, ad ogni operatore sanitario sui fluorochinoloni per uso sistemico e inalatorio, la quale richiama alle limitazioni d'uso, in quanto questi medicinali devono essere prescritti solo nelle indicazioni approvate e dopo una rigorosa valutazione dei benefici e rischi su ogni singolo paziente.

Nello specifico, la nota informativa importante ricorda che i fluorochinoloni **NON possono essere prescritti** per:

- Pazienti che hanno avuto precedenti **reazioni avverse gravi** con antibiotici chinolonici e fluorochinoloni;
- Pazienti con **infezioni non gravi o autolimitanti** (es. faringiti, tonsilliti, bronchiti acute);
- Pazienti con **infezioni da lievi a moderate** (inclusa cistite non complicata, esacerbazione di bronchite cronica e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), rinosinusite batterica acuta e otite media acuta) ad eccezione dei casi in cui siano ritenuti inappropriati gli utilizzi di altri antibiotici comunemente raccomandati;
- Pazienti con infezioni **non batteriche** (es. prostatite non batterica (cronica));
- Prevenzione della **diarrea del viaggiatore** o delle **infezioni ricorrenti del tratto urinario inferiore**.



Si invita a prestare **particolare cautela**, per l'aumentato rischio di tendinite e rottura del tendine nei:



- Pazienti trattati contemporaneamente con **corticosteroidi**;
- Pazienti **anziani**;
- Pazienti con **insufficienza renale**;
- Pazienti che hanno subito **trapianti di organi solidi**.

Si ricorda, inoltre, di avvertire i pazienti che saranno trattati con antibiotici fluorochinoloni:

- Dei rischi di reazioni avverse gravi al sistema muscoloscheletrico e nervoso;
- Della potenziale persistenza e gravità di tali reazioni;
- Di rivolgersi al medico ai primi segni di tali reazioni gravi prima di proseguire con il trattamento.

Reazioni avverse gravi riscontrabili con l'utilizzo di antibiotici fluorochinoloni: tendinite, rottura del tendine, artralgia, dolore alle estremità, disturbi della deambulazione, neuropatie associate a parestesia, depressione, stanchezza, compromissione della memoria, allucinazioni, psicosi, disturbi del sonno e disturbi dell'udito, della vista, del gusto e dell'olfatto.



In virtù di quanto illustrato sopra, è
IMPORTANTE INTRAPRENDERE AZIONI DI FARMACOVIGILANZA NEI CONFRONTI DEI
FLUOROCHINOLONI



Le segnalazioni di Farmacovigilanza possono essere eseguite direttamente nel portale online di AIFA al sito <https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/>

1. <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-antibiotici-fluorochinoloni-ad-uso-sistemico-ed-inalatorio>

La Commissione Europea propone una riforma della legislazione farmaceutica

La Commissione ha recentemente proposto una riforma della legislazione farmaceutica dell'Unione Europea (UE) per renderla più agile, flessibile e adeguata alle esigenze dei cittadini e delle imprese dell'UE.

Elementi fondamentali:



Migliore accesso a medicinali innovativi e a prezzi accessibili per i pazienti

e i sistemi sanitari nazionali: incentivare le aziende a mettere i propri medicinali a disposizione dei pazienti in tutti i paesi dell'UE e facilitare la messa a disposizione più rapida dei medicinali generici e biosimilari; semplificazione delle procedure di autorizzazione all'immissione in commercio e introduzione di misure di maggiore trasparenza dei finanziamenti pubblici per lo sviluppo farmaceutico.

Promozione dell'innovazione e della competitività grazie a un quadro normativo efficiente e semplificato.

Sostegno normativo e scientifico agli sviluppatori di medicinali promettenti per facilitarne l'approvazione rapida. Accelerare la valutazione scientifica e l'autorizzazione dei medicinali e ridurre gli oneri amministrativi grazie a procedure semplificate (in moltissimi casi verrà abolito il rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio) e alla digitalizzazione.

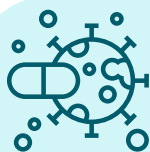


Incentivi efficaci all'innovazione:

protezione normativa fino a un massimo di 12 anni per i medicinali innovativi, associata ai diritti di proprietà intellettuale esistenti. Periodo minimo di protezione normativa di 8 anni prorogabile nei casi seguenti: se i medicinali sono immessi sul mercato in tutti gli Stati membri, se rispondono a esigenze mediche non soddisfatte, se sono effettuate sperimentazioni cliniche controllate, o se viene sviluppata una nuova indicazione terapeutica.

Affrontare le carenze di medicinali e garantire la sicurezza dell'approvvigionamento:

nuovi obblighi di monitoraggio delle carenze di medicinali e attribuzione all'EMA di un ruolo di coordinamento più incisivo. Elenco UE dei medicinali critici e valutazione delle vulnerabilità delle relative catene di approvvigionamento.



Una migliore tutela dell'ambiente: riduzione dell'impatto ambientale della produzione di medicinali.

Lotta alla resistenza antimicrobica: incentivi per le imprese che investono in nuovi antimicrobici capaci di far fronte ai patogeni resistenti. Introduzione di misure volte all'uso prudente di tali preparati, tra cui prescrizioni modificate in materia di confezionamento e ricette.



Oltre alla riforma, la Commissione presenta anche una proposta di raccomandazione del Consiglio per intensificare la lotta contro la resistenza antimicrobica con un approccio "One Health".



AGGIORNAMENTO SUI FARMACI

NUOVE ENTITÀ TERAPEUTICHE (NET) Dal 20 marzo 2023 al 20 giugno 2023

A cura di: Roberta Zimol, Farmacista AULSS 9 Scaligera
Francesca Schmid, Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Padova

NET nel Territorio

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Acari della polvere domestica	Orylmyte® Stallergenes Italia 30 cpr 300 IR (€ 115,00) 90 cpr 300 IR (€ 345,00) 3 cpr 100 IR + 28 cpr 300 IR (€ 119,00) Classe: C Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (allergologo, otorino, pneumologo, immunologo)	In adolescenti (12-17 anni) e adulti per il trattamento di rinite o rinocongiuntivite allergica moderata o grave indotta da acari della polvere domestica, diagnosticata mediante anamnesi clinica e un test positivo alla sensibilizzazione agli acari della polvere (skin prick test e/o dosaggio delle IgE specifiche).
Bulevirtide	Hepcludex® Gilead Sciences sc 2 mg polv 30 fl (€ 10.422,53) prezzo ex-factory Classe: A PHT Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (internista, infettivologo, gastroenterologo) <i>In Regione Veneto erogabile in distribuzione diretta</i>	Trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite delta (HDV) in pazienti adulti positivi a HDV-RNA plasmatico (o sierico) con malattia epatica compensata.
Somatrogon	Ngenla® Pfizer sc 1 pen 24 mg 1,2 ml (€ 235,58) sc 1 pen 60 mg 1,2 ml (€ 588,96) prezzo ex-factory Classe: A PHT PT Nota AIFA 39 Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (centri ipostaturalismi) <i>In Regione Veneto erogabile in distribuzione diretta.</i> <i>Individuazione dei Centri Prescrittori da parte della Regione del Veneto</i>	Trattamento di bambini e adolescenti a partire dai 3 anni di età con disturbi della crescita da insufficiente secrezione dell'ormone della crescita.

NET in Ospedale

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Amivantamab	Rybrevant® Janssen Cilag ev 1 fl 350 mg 7 ml (€ 1.379,00) prezzo ex-factory Classe: H Ricetta: OSP Scheda di monitoraggio AIFA <i>Individuazione dei Centri Prescrittori: Decreto n.44 del 03.05.2023</i>	In monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (non-small cell lung cancer, NSCLC) avanzato con mutazioni da inserzione nell'esone 20 attivanti del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR), dopo il fallimento della chemioterapia a base di platino.

Azacitidina	Onureg® Bristol M. Squibb 7 cpr riv 200 mg (€ 5.818,42) 7 cpr riv 300 mg (€ 5.818,42) prezzo ex-factory Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, ematologo) Scheda di monitoraggio AIFA <i>Individuazione dei Centri Prescrittori da parte della Regione del Veneto</i>	Terapia di mantenimento in pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) che abbiano conseguito una remissione completa (CR) o una remissione completa con recupero incompleto dell'emocromo (CRi) dopo terapia d'induzione associata o meno a trattamento di consolidamento e che non siano candidabili, o decidano di non sottoporsi, al trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT).
Inebilizumab	Uplizna® Horizon Therapeutics ev 3 fl 100 mg 10 ml (€ 47.516,63) prezzo ex-factory Classe: H Ricetta: OSP Scheda di monitoraggio AIFA <i>Individuazione dei Centri Prescrittori: Decreto n.61 del 15.05.2023</i>	In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) sieropositivi per le immunoglobuline G anti-aquaporina-4 (IgG AQP4). Indicazione rimborsata SSN In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) sieropositivi per le immunoglobuline G anti-aquaporina-4 (IgG AQP4), in seconda linea rispetto a rituximab, limitatamente ai pazienti che abbiano riportato almeno un attacco acuto di NMOSD nell'anno precedente, che hanno richiesto una terapia di salvataggio (ad esempio steroidi, plasmaferesi, somministrazione endovenosa di immunoglobuline) e che presentino un punteggio alla scala EDSS (<i>Expanded Disability Severity Scale</i>) ≤ 8,0.
Paliperidone	Byanpli® Janssen Cilag im 1 sir 700 mg RP (€ 1.977,83) im 1 sir 1000 mg RP (€ 2.472,28) prezzo ex-factory Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (neurologo, psichiatra) Scheda di appropriatezza prescrittiva <i>Individuazione dei Centri Prescrittori: Decreto n.72 del 29.05.2023</i>	Formulazione iniettabile a somministrazione semestrale, è indicato per la terapia di mantenimento della schizofrenia in pazienti adulti che sono clinicamente stabili con le formulazioni di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile o trimestrale. Indicazione rimborsata SSN Formulazione iniettabile a somministrazione semestrale, è indicato per la terapia di mantenimento della schizofrenia limitatamente ai pazienti adulti adeguatamente trattati con paliperidone palmitato formulazione iniettabile a rilascio prolungato a somministrazione trimestrale (Trevicta) (350 o 525 mg) per almeno 6 mesi, con le ultime 2 dosi con lo stesso dosaggio e con punteggio totale PANSS stabilmente <70. La validità della scheda è al massimo di 6 mesi (da rinnovare ad ogni somministrazione)

NET in attesa di definizione della rimborsabilità

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Maribavir	Livtency® Takeda 56 cpr riv 200 mg (€ 22.000,00) Classe: CNN Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (infettivologo, ematologo)	Trattamento dell'infezione e/o della malattia da citomegalovirus (CMV) refrattaria (con o senza resistenza) a una o più terapie precedenti, tra cui ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet in pazienti adulti che hanno subito un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (haematopoietic stem cell transplant, HSCT) o trapianto di organo solido (solid organ transplant, SOT). Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antivirali.
Rifamicina	Firacron® EG Stradmycin® EG 12 cpr 200 mg RM (€ 9,00) Classe: CNN Ricetta: RR	In pazienti adulti per il trattamento della diarrea del viaggiatore con sintomi come nausea, vomito, gas/flatulenza, tenesmo rettale, urgenza a defecare e dolore addominale o crampi senza segni clinici di enterite invasiva quali febbre, sangue, sangue occulto o leucociti nelle feci. Si devono tenere in considerazione le linee-guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.
Spesolimab	Spevigo® Boehringer Ingelheim ev 60 mg/ml 450 mg 2 fl (€ 25.727,10) prezzo ex-factory Classe: CNN Ricetta: OSP	In monoterapia è indicato per il trattamento delle riacutizzazioni in pazienti adulti con psoriasi pustolosa generalizzata (<i>generalised pustular psoriasis, GPP</i>).
Teclistamab	Tecvayli® Janssen Cilag sc 10 mg/ml 3 ml (€ 1.990,96) sc 90 mg/ml 1,7 ml (€ 10.153,84) Classe: CNN Ricetta: OSP	In monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma multiplo recidivato e refrattario che abbiano ricevuto almeno tre precedenti terapie, compresi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che abbiano evidenziato progressione della malattia durante l'ultima terapia.
Voclosporina	Lupkynis® Otsuka Pharmaceuticals 180 cps 7,9 mg (€ 3.033,02) Classe: CNN Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (reumatologo, immunologo, internista, nefrologo)	In associazione a micofenolato mofetile, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con nefrite lupica (NL) attiva di classe III, IV o V (comprese le classi miste III/V e IV/V).

Nuovi farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
BECLOMETASONE/ FORMOTEROLO Adrenergici per aerosol R03AK08	Beclometasone/ Formoterolo DOC® soluz pressurizzata 100+6 mcg 120 erogazioni Classe A RR Nota AIFA 99 (per BPCO)	€ 27,12 -25% rispetto a Formodual®, Foster® e Inuver® il cui costo è di € 36,02	Asma Trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto di associazione (corticosteroide per via inalatoria e beta-2-agonista a lunga durata d'azione) è appropriato: • in pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e beta-2-agonisti per via inalatoria a rapida azione usati "al bisogno" • in pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria sia con beta-2-agonisti a lunga durata d'azione. Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) Trattamento sintomatico di pazienti con BPCO grave (FEV1 < 50% del valore normale previsto) e anamnesi di riacutizzazioni ripetute, con presenza di sintomi significativi nonostante la terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione.
BUDESONIDE Antinfiammatori intestinali A07EA06	Budesonide DOC® 50 cps 3 mg RM Classe A RR	€ 37,48 -45% rispetto a Entocir® ed Intesticor® il cui costo è di € 68,14	• Morbo di Crohn di grado da lieve a moderato dell'ileo e del colon ascendente. • Colite microscopica attiva. Trattamento del mantenimento della colite microscopica grave, recidivante.
SITAGLIPTIN/ METFORMINA Associazioni di ipoglicemizzanti orali A10BD07	Sitagliptin/Metformina DOC®, EG®, KRKA®, Pensa®, Sandoz®, Teva®, Zentiva® 56 cpr riv 50 + 850 mg 56 cpr riv 50 + 1.000 mg Classe A RR PHT Nota AIFA 100	€ 26,15 -56% rispetto a Efficib® e Janumet® il cui costo è di € 59,22. Il costo di Velmetia® è di € 29,15	Per pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2: • in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con la loro dose massima tollerata di metformina da sola o in quei pazienti già in trattamento con l'associazione di sitagliptin e metformina; • in associazione con una sulfonilurea (per es., triplice terapia di associazione) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con la loro dose massima tollerata di metformina e una sulfonilurea; • in triplice terapia di associazione con un agonista del recettore gamma attivato dal proliferatore del perossisoma (PPARγ) (per es., un tiazolidinedione) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con la loro dose massima tollerata di metformina e di un agonista PPARγ; • come terapia aggiuntiva all'insulina (per es., triplice terapia di associazione) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico nei pazienti quando una dose stabile di insulina e metformina da sola non fornisce un adeguato controllo glicemico.

Nuovi dosaggi di farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
TOLVAPTAN Antagonisti della vasopressina C03XA01	Tovaptan Teva® 10 cpr 15 mg 10 cpr 30 mg Classe H RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (endocrinologo, nefrologo, oncologo)	€ 527,96 (prezzo ex- factory) -25% rispetto a Samsca® il cui costo è di € 703,95	Negli adulti per il trattamento dell'iponatremia secondaria a sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH).

Nuove formulazioni di farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
PAROXETINA Antidepressivi N06AB05	Paroxetina DOC®, EG®, Mylan®, Teva®, Zentiva® os gtt 10 mg/ml 60 ml Classe A RR	€ 16,27 -13% rispetto a Dropaxin®, Serestill® e Stiliden® il cui costo è di € 18,77	Trattamento di: • episodio di depressione maggiore • disturbo ossessivo compulsivo • disturbo da attacchi di panico con o senza agorafobia • disturbo d'ansia sociale/fobia sociale • disturbo d'ansia generalizzata • disturbo da stress post-traumatico.

Farmaci equivalenti a minor costo

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
BUPRENORFINA Oppioidi N02AE01	Septrapat® G. L. Pharma 4 cer 5 mcg/h 4 cer 10 mcg/h 4 cer 20 mcg/h Classe A RNR	€ 21,94 € 24,37 € 27,33 -10% rispetto a Busette® i cui costi sono rispettivamente di € 24,37, € 27,08 ed € 30,37	Trattamento del dolore non maligno di intensità moderata quando è necessario un oppioide per ottenere un'analgesia adeguata. Il farmaco non è adatto per il trattamento del dolore acuto ed è indicato negli adulti.
CALCIFEDIOLO Vitamine A11CC06	Videnka® IBN Savio os gtt 0,15 mg/ml 10 ml Classe A RR	€ 4,41 -20% rispetto a Didrogyl® il cui costo è di € 5,50	Negli adulti per il trattamento: • dell'osteomalacia nutrizionale (da carenza o malassorbimento), osteomalacia da anticonvulsivanti; • dell'osteoporosi con componente osteomalacica, e dell'osteoporosi post-menopausale; • dell'osteodistrofia renale ed emodialisi prolungata; • dell'ipocalcemia da affezioni epatiche; • dell'ipoparatiroidismo idiopatico o post-operatorio; • della spasmofilia da carenza di vitamina D. In farmaco è indicato nei bambini per il trattamento: • dell'ipocalcemia del neonato, prematuro o immaturo; • dell'ipocalcemia da corticoterapia, da ipoparatiroidismo idiopatico, da anticonvulsivanti; • del rachitismo carenziale con ipocalcemia, rachitismo vitamino-resistente; • dell'osteodistrofia renale ed emodialisi prolungata.

TAMSULOSINA/ SOLIFENACINA Farmaci usati nell'ipertrofia prostatica benigna G04CA53	Luracin® Ecupharma 30 cpr 6 + 0,4 mg RM Classe C RR	€ 29,00 -45% rispetto a Volutsa® e Vesomni® il cui costo è rispettivamente di € 52,00 e € 52,94	Trattamento dei sintomi da riempimento (urgenza, aumentata frequenza della minzione) da moderati a gravi e sintomi di svuotamento associati a iperplasia prostatica benigna (IPB) negli uomini che non rispondono adeguatamente al trattamento in monoterapia.
---	---	---	--

Riclassificazione dalla classe CNN

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
ANIFROLUMAB Immunosoppressori selettivi L04AA51	Saphnelo® Astrazeneca ev 150 mg/ml 2 ml Classe: H Ricetta: OSP Scheda di monitoraggio AIFA <i>Individuazione dei Centri Prescrittori: Decreto n.71 del 29.05.2023</i>	€ 835,76 (prezzo ex-factory)	Come terapia aggiuntiva per il trattamento di pazienti adulti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) attivo, autoanticorpi-positivo, in forma da moderata a severa, nonostante la terapia standard.
CAPMATINIB Altri inibitori della proteina chinasi L01EX17	Tabrecta® Novartis Pharma 120 cpr riv 150 mg 120 cpr riv 200 mg Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo) Scheda di monitoraggio AIFA <i>Individuazione dei Centri Prescrittori: Decreto n.75 del 29.05.2023</i>	€ 7.220,00 (prezzo ex-factory)	In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, che presenta alterazioni genetiche associate al salto (skipping) dell'esone 14 del fattore di transizione mesenchimale-epiteliale (METex14) e che richiede una terapia sistemica a seguito di un precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino.
GLICOPIRRONIO Preparati antiidrotici D11AA01	Axhidrox® Difa Cooper crema 2,2 mg/erogazione 50 g Classe: C Ricetta: RR	€ 54,00	Trattamento topico dell'iperidrosi ascellare primaria grave negli adulti.

RELUGOLIX, ESTRADIOLO E NORETISTERONE Ormoni liberatori delle anti- gonadotropine H01CC54	Ryeqo® Gedeon Richter 28 cpr riv 40 mg + 1 mg + 0,5 mg Classe: A PHT PT Nota AIFA 51 Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (ginecologo) <i>In Regione Veneto erogabile in distribuzione diretta.</i> <i>Individuazione dei Centri Prescrittori da parte della Regione del Veneto</i>	€ 90,25 (prezzo ex-factory)	Trattamento dei sintomi da moderati a severi dei fibromi uterini in donne adulte in età fertile.
SUFENTANIL Anestetici oppioidi N01AH03	Dzuveo® Laboratoire Aguettant 5 cpr sublinguali 30 mcg Classe: C Ricetta: OSP	€ 231,00	Gestione del dolore acuto da moderato a grave nei pazienti adulti.

AGGIORNAMENTO SUI FARMACI

NUOVE INDICAZIONI (NI) Dal 20 marzo 2023 al 20 giugno 2023

A cura di: Anna Martini, Farmacista Direzione Farmaceutico Protesica Dispositivi Medici, Regione del Veneto

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Abemaciclib	Verzenios® Eli Lilly 28 cpr riv 50 mg (€ 1.894,74) 28 cpr riv 100 mg (€ 1.894,74) 28 cpr riv 150 mg (€ 1.894,74) prezzo ex-factory Classe:H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo) Scheda di monitoraggio AIFA <i>Individuazione dei Centri Prescrittori da parte della Regione del Veneto</i>	In associazione alla terapia endocrina è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario in fase iniziale, positivo al recettore ormonale (HR), negativo al recettore del fattore di crescita umano epidermico di tipo 2 (HER2), linfonodo-positivo, ad alto rischio di recidiva. Nelle donne in pre- o perimenopausa, la terapia endocrina con inibitore dell'aromatasi deve essere associata a un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).
Cefiderocol	Fetroja® Shionogi ev polv 1 g 10 fl (€ 1.353,75) prezzo ex-factory Classe: H Ricetta: OSP prescrizione specialistica (infettivologo) Scheda di monitoraggio AIFA <i>Individuazione dei Centri Prescrittori: Decreto n.73 del 29.05.2023</i>	Per il trattamento delle infezioni dovute a organismi aerobi gram-negativi negli adulti con opzioni terapeutiche limitate. Indicazione rimborsata: Trattamento di pazienti adulti ricoverati con infezioni gravi sostenute da: Enterobacterales carbapenem resistant (CR) che producono metallo-beta-lattamasi (MBL); Pseudomonas aeruginosa che produce metallo-beta-lattamasi (MBL) e patogeni Gram-Negativi (GN) non fermentanti Difficult to Treat (DTR), Pseudomonas aeruginosa carbapenem resistant (CRPA), Acinetobacter baumannii carbapenem resistant (CRAB) e Stenotrophomonas maltophilia, in assenza di altre opzioni terapeutiche e secondo i principi di ottimizzazione dell'uso degli antibiotici. L'utilizzo empirico è rimborsato solo nei casi di infezioni gravi, con evidenza clinica di sepsi, che mettano a rischio immediato la vita del paziente ed in cui non sia possibile il ricorso ad una circostanziata diagnosi microbiologica in tempi compatibili con l'avvio del trattamento, ma un'eziologia sostenuta dai suddetti batteri gram-negativi sia altamente probabile (per motivi clinici o epidemiologici)
Ceftarolina fosamil	Zinforo® Pfizer ev polv 600 mg 10 fl (€ 493,02) prezzo ex-factory Classe: H Ricetta: OSP Scheda di prescrizione regionale	Indicato per il trattamento delle seguenti infezioni nei neonati, nei lattanti, nei bambini, e negli adolescenti: infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSTI); polmonite acquisita in comunità (CAP).

Emtricitabina/ Tenofovir Disoproxil	Emtricitabina/Tenofovir Disoproxil Mylan 30 cpr riv 200 mg + 245 mg (€ 36,36) prezzo ex-factory Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (infettivologo) Scheda di appropriatezza prescrittiva <i>Individuazione dei Centri Prescrittori da parte della Regione del Veneto</i>	Indicato in combinazione con pratiche sessuali sicure per la profilassi pre-esposizione (PrEP) al fine di ridurre il rischio di infezione da HIV-1 sessualmente trasmessa in adulti e adolescenti ad alto rischio.
Secukinumab	Cosentyx® Novartis Farma sc 1 sir 75 mg (€ 236,91) sc 1 pen 150 mg (€ 473,81) sc 1 sir 150 mg (€ 473,81) prezzo ex-factory Classe: H Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (reumatologo, dermatologo, internista, pediatra) Scheda di appropriatezza prescrittiva <i>Individuazione dei Centri Prescrittori da parte della Regione del Veneto</i>	Artrite idiopatica giovanile (JIA). Artrite correlata all'entesite (ERA). Da solo o in associazione con metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite attiva correlata a entesite in pazienti di età pari o superiore a sei anni che hanno risposto in modo inadeguato, o non in grado di tollerare, la terapia convenzionale. Artrite psoriasica giovanile (JPsA). Da solo o in associazione con metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica giovanile attiva in pazienti di età pari o superiore a sei anni che hanno risposto in modo inadeguato, o non in grado di tollerare, la terapia convenzionale.
Tofacitinib	Xeljanz® Pfizer 56 cpr riv 5 mg (€ 720,92) 112 cpr riv 5 mg (€ 1.441,83) 112 cpr riv 10 mg (€ 2.883,67) 182 cpr riv 5 mg (€ 2.342,99) prezzo ex-factory Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (reumatologo, internista, gastroenterologo) Scheda di appropriatezza prescrittiva <i>Individuazione dei Centri Prescrittori da parte della Regione del Veneto</i>	Indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da spondilite anchilosante (SA) attiva che hanno risposto in modo inadeguato alla terapia convenzionale.
Venetoclax	Venclyxto® Abbvie 14 cpr riv 10 mg (€ 82,17) 7 cpr riv 50 mg (€ 205,41) 7 cpr riv 100 mg (€ 410,82) 14 cpr riv 100 mg (€ 821,64) 112 cpr riv 100 mg (€ 6.573,08) prezzo ex-factory Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, ematologo) Scheda di monitoraggio AIFA <i>Individuazione dei Centri Prescrittori: Decreto n.45 del 03.05.2023</i>	In combinazione con azacitidina è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (AML-acute myeloid leukaemia) di nuova diagnosi non idonei alla chemioterapia intensiva.

NUOVI FARMACI off-label INCLUSI NELLA L.648/96

Dal 16 marzo 2023 al 15 giugno 2023

A cura di: Federica Schievenin, Farmacista AULSS 1 Dolomiti

Medicinale	Indicazione legge 648/96	Tipo modifica	Data entrata in vigore modifica	Riferimento normativo
Sorafenib (originator ed equivalenti)	Trattamento di mantenimento post-trapianto allogenico di cellule staminali in pazienti affetti da leucemia mieloide acuta ad alto rischio di recidiva.	<u>Annullamento</u> della Determina di inserimento n. 27279 del 01/03/2023	28/03/23	Determina del 23/03/23 pubblicata in G.U. n. 73 del 27/03/23
Venetoclax (Venclyxto®)	Trattamento in combinazione con azacitidina di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi non candidabili a chemioterapia intensiva di induzione o con età ≥ 75 anni.	<u>Esclusione</u>	07/04/23 18/04/23	Determina del 03/04/23 pubblicata in G.U. n. 82 del 06/04/23 Determina del 13/04/23 pubblicata in G.U. n. 90 del 17/04/23
Sodio ossidronato (idrossi-metilene difosfonato o HMDP) radiomarcato con Sodio pertecnetato (99m Tc)	Identificazione dei depositi di amiloide da transtiretina (ATTR) in pazienti con sospetto clinico di interessamento cardiaco da amiloidosi.	Inserimento nell'Allegato 6 (Radiofarmaci e diagnostici)	30/05/23	Determina del 22/05/23 pubblicata in G.U. n. 124 del 29/05/23
Rituximab (originator e biosimilari)	Terapia di mantenimento nei pazienti affetti da linfoma mantellare dopo terapia di prima linea.	Inserimento	30/05/23	Determina del 22/05/23 pubblicata in G.U. n. 124 del 29/05/23
Emicizumab (Hemlibra®)	Trattamento dell'emofilia A acquisita.	Inserimento	30/05/23	Determina del 22/05/23 pubblicata in G.U. n. 124 del 29/05/23
Sondelbay® (biosimilare di teriparatide)	Terapia sostitutiva ormonale per la cura dell'ipoparatiroidismo cronico grave.	Inserimento	30/05/23	Determina del 22/05/23 pubblicata in G.U. n. 124 del 29/05/23
Immunoglobulina umana normale (IVIg)	Trattamento dell'encefalite di Rasmussen.	Inserimento	30/05/23	Determina del 22/05/23 pubblicata in G.U. n. 124 del 29/05/23
Interferone alfa ricombinante 2a e 2b e Peginterferone alfa 2a	Trattamento della trombocitemia essenziale.	Modifica inserimento	30/05/23	Determina del 22/05/23 pubblicata in G.U. n. 124 del 29/05/23

Lenalidomide	Trattamento di pazienti con anemia trasfusione-dipendente dovuta a sindromi mielodisplastiche (MDS) a rischio basso o intermedio-1, con delezione della 5q, associata ad altre anomalie cromosomiche, quando altre opzioni terapeutiche sono insufficienti o inadeguate.	Modifica inserimento	30/05/23	Determina del 22/05/23 pubblicata in G.U. n. 124 del 29/05/23
Lenalidomide	Terapia di mantenimento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali.	Modifica inserimento	30/05/23	Determina del 22/05/23 pubblicata in G.U. n. 124 del 29/05/23
Dinutuximab	Trattamento del neuroblastoma recidivante o refrattario, con o senza malattia residua e in pazienti che non hanno conseguito una risposta completa dopo terapia di I linea, senza co-somministrazione di interleuchina 2 (IL-2).	Modifica inserimento	06/06/23	Determina del 30/05/23 pubblicata in G.U. n. 129 del 05/06/23



ERRATA CORRIGE

Le infografiche pubblicate sul Numero 1 di InfoFarma (gennaio-marzo 2023) relative alle patologie più frequenti in medicina generale (infezione delle basse vie urinarie, faringite, sinusite acuta, bronchite e otite media acuta) in cui vengono indicati, per ciascuna patologia, i trattamenti sintomatici e i trattamenti antibiotici suggeriti dal Manuale AWaRe dell'OMS, vengono **sostituite** dalle infografiche riportate nelle pagine seguenti.

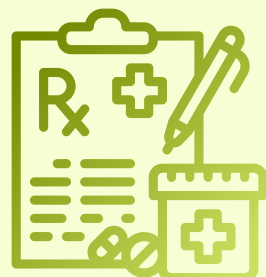
INFEZIONE DELLE VIE URINARIE INFERIORI



Considerazioni sul trattamento

Il trattamento antibiotico è raccomandato in caso di segni e sintomi di infezione + esami laboratoristici/microbiologici compatibili (leucociti urinari/esterasi leucocitaria positivi o una o più uroculture positive).

LE BATTERIURIE ASINTOMATICHE **NON VANNO TRATTATE E SEMMAI SE PRESENTE CV VA SOSTITUITO PRIMA DELL'UROCOLTURA. IN ASSENZA DI SINTOMI NON ESEGUIRE UROCOLTURE**



Trattamento antibiotico

Terapia antibiotica empirica in assenza di segni e sintomi di infezione sistemica:



Non complicata

Nitrofurantoina orale 100 mg ogni 6 ore (solo nel sesso femminile)



Durata del trattamento antibiotico: 5 giorni

Nitrofurantoina è l'opzione di trattamento preferita per le infezioni del tratto urinario inferiore acute ed è attiva contro la maggior parte degli isolati che producono beta-lattamasi ad ampio spettro

oppure

Fosfomicina trometamolo orale 3 g



Durata del trattamento antibiotico: dose unica



A rischio di complicazione*

Fosfomicina trometamolo orale 3 g



Durata del trattamento antibiotico: dose unica

oppure

Amoxicillina + acido clavulanico orale 1 g / ev 1.2 g ogni 12 ore



Durata del trattamento antibiotico: 7 giorni

Se anamnesi di IVU da germi MDR nei 12 mesi precedenti:

- Preferibile attendere l'antibiogramma.
- Se necessario iniziare una terapia empirica: fosfomicina trometamolo 3 g ogni 48 ore (proseguire con 3 dosi totali se sensibile)

***Presenza di uno o più FR: presenza di catetere urinario, stent ureterale, derivazioni urinarie; uropatia ostruttiva (ipertrofia prostatica benigna, vescica neurogena, calcolosi, neoplasie); reflusso vescico-ureterale o altre anomalie funzionali; anamnesi positiva per radioterapia o procedura chirurgica sul tratto urinario; insufficienza renale cronica, trapianto, diabete mellito, immunodepressione.**



FARINGITE

Considerazioni sul trattamento

Il trattamento antibiotico non è richiesto nella maggior parte dei casi di faringite (eziologia spesso virale).

Valutare l'avvio della terapia antibiotica in base a *Fever-PAIN score:**

Punteggio 0-1: rischio faringite streptococcica 13-18%: **NON** indicata terapia antibiotica.

Punteggio 2-3: rischio faringite streptococcica 34-40%: prescrizione ed avvio terapia a 3-5 gg se mancato miglioramento.

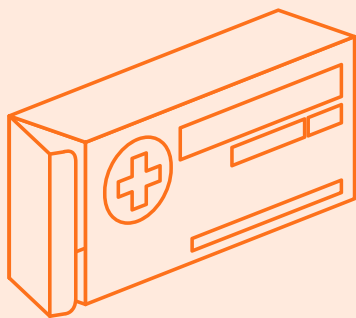
Punteggio >4: rischio faringite streptococcica 34-40%: avvio immediato terapia o indicazione ad avvio a 48 ore se mancato miglioramento nei quadri più lievi.

***Fever-PAIN score:**

- Febbre (> 38°, nelle ultime 24 ore) → 1 pt.
- Essudato purulento tonsillare → 1 pt.
- Esordio nelle ultime 72 ore → 1 pt.
- Infiammazione severa tonsille → 1 pt.
- Tosse e coriza (infiammazione mucosa nasale) assenti → 1 pt.



Trattamento sintomatico



Ibuprofene

400 mg 2-4 volte al dì;

600 mg 1-3 volte al dì;

Dosaggio massimo: 1800 mg/die

oppure

Paracetamolo

500 mg o 1000 mg ad intervalli non inferiori a 4 ore;

Dosaggio massimo: 3000 mg/die

Se Fever-PAIN score ≥ 2 Trattamento antibiotico



Prima scelta:

Amoxicillina-clavulanato orale



Posologia e durata del trattamento:

1 g ogni 12 ore per 5-10 giorni;



Seconda scelta:

Clarithromicina orale



Posologia e durata del trattamento:

500 mg ogni 12 ore per 5 - 10 giorni

Azitromicina orale



Posologia e durata del trattamento:

500 mg ogni 24 ore 5 - 10 giorni

Clindamicina orale



Posologia e durata del trattamento:

300 mg ogni 8 ore per 5 - 10 giorni

Tutti i dosaggi si intendono per adulti con una funzionalità renale ed epatica normale

SINUSITE ACUTA



Considerazioni sul trattamento

- Il trattamento serve a migliorare i sintomi, ma nella maggior parte dei casi gli antibiotici hanno un impatto minimo sulla durata dei sintomi
- Il trattamento sintomatico include farmaci antipiretici e analgesici, irrigazione nasale con soluzione salina e glucocorticoidi o decongestionanti intranasali topici
- La maggior parte delle linee guida raccomanda di considerare la gravità della malattia (durata e intensità dei sintomi) per orientare il trattamento



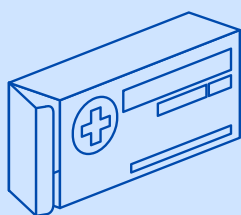
Il trattamento antibiotico non è richiesto nella grande maggioranza dei casi (eziologia spesso virale).

- Se sintomi da meno di 10 giorni **non è indicata la terapia antibiotica**
- Se sintomi da > 10 giorni: considerare prescrizione con avvio dilazionato in base alla probabilità di infezione batterica, avvio di terapia se peggioramento rapido o mancato miglioramento a 7 giorni:

Gli antibiotici devono essere considerati in caso di:

- Esordio in forma grave dei sintomi (febbre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ e secrezione nasale purulenta o dolore facciale per almeno 3-4 giorni consecutivi)
- Pazienti con aumentato rischio di complicanze es. comorbidità croniche
- Segni e sintomi di allarme indicativi di infezione complicata, es. tossicità sistemica, febbre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ persistente, arrossamento e gonfiore periorbitale, forte cefalea e stato mentale alterato

Trattamento sintomatico



Ibuprofene

400 mg 2-4 volte al dì;
600 mg 1-3 volte al dì;
Dosaggio massimo: 1800 mg/die

oppure

Paracetamolo

500 mg o 1000 mg ad intervalli non inferiori a 4 ore;
Dosaggio massimo: 3000 mg/die

Trattamento antibiotico



Prima scelta:

Amoxicillina + acido clavulanico orale 875 mg + 125 mg ogni 8 ore



Durata del trattamento: 5 giorni



Steroide inalatorio per 14 giorni



Seconda scelta:

Clarithromicina orale 500 mg ogni 12 ore



Steroide inalatorio per 14 giorni

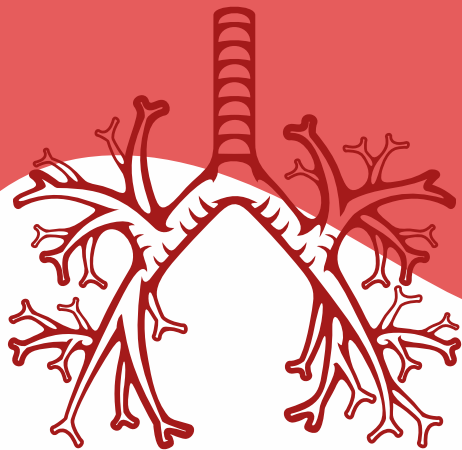
oppure

Doxiciclina orale 100 mg ogni 12 ore



Durata del trattamento: 5 giorni

*Tutti i dosaggi si intendono per pazienti adulti con una funzionalità renale ed epatica normale
I farmaci sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato*



BRONCHITE

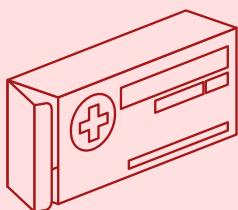
Considerazioni sul trattamento

Gli antibiotici non sono necessari nella maggior parte dei casi (eziologia spesso virale).

La terapia antibiotica non è utile in pazienti non affetti da BPCO.



Trattamento sintomatico



Ibuprofene

400 mg 2-4 volte al dì;

600 mg 1-3 volte al dì;

Dosaggio massimo: 1800 mg/die

oppure

Paracetamolo

500 mg o 1000 mg ad intervalli non inferiori a 4 ore;

Dosaggio massimo: 3000 mg/die

Trattamento antibiotico

Considerare terapia antibiotica se:

età > 80 anni + 1 criterio o età > 65 anni + 2 criteri.

Criteri:

- Ricovero nell'ultimo anno;
- Terapia steroidea orale;
- Diabete insulino-dipendente;
- Scompenso cardiaco;
- Patologia neurologica severa/*stroke*.



Terapia antibiotica:

Amoxicillina + acido clavulanico orale 875 mg + 125 mg ogni 8 ore



Durata del trattamento antibiotico: 5 giorni

oppure

Claritromicina orale 500 mg ogni 12 ore



Durata del trattamento antibiotico: 5 giorni

oppure

Doxiciclina orale 100 mg ogni 12 ore



Durata del trattamento antibiotico: 5 giorni

Tutti i dosaggi si intendono per adulti con una funzionalità renale ed epatica normale.

I medicinali sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come pari opzioni di trattamento.



OTITE MEDIA ACUTA

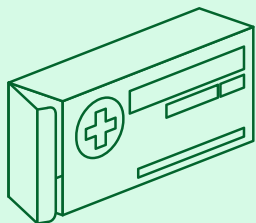
Considerazioni sul trattamento

- La maggior parte dei casi può essere trattata in modo sintomatico senza trattamento antibiotico
- Istruire i pazienti a monitorare i sintomi e riferire se peggiorano o persistono dopo alcuni giorni

Gli antibiotici vanno presi in considerazione in caso di sintomi gravi, es. importante malessere generale, dolore all'orecchio nonostante gli analgesici, febbre $\geq 39^{\circ}\text{C}$



Trattamento sintomatico



Ibuprofene

400 mg 2-4 volte al dì;
600 mg 1-3 volte al dì;
Dosaggio massimo: 1800 mg/die

oppure

Paracetamolo

500 mg o 1000 mg ad intervalli
non inferiori a 4 ore;
Dosaggio massimo: 3000 mg/die

Trattamento antibiotico

Considerare prescrizione con avvio dilazionato in caso di mancato miglioramento a 48-72 h o immediatamente a scopo antalgico.



Prima scelta:

Amoxicillina + acido clavulanico orale 875 mg + 125 mg ogni 12 ore



Durata del trattamento: 5 giorni



Seconda scelta:

Claritromicina orale 500 mg ogni 12 ore



Durata del trattamento: 5 giorni

oppure

Levofloxacina orale 750 mg ogni 24 ore



Durata del trattamento: 5 giorni

*Tutti i dosaggi si intendono per pazienti adulti con una funzionalità renale ed epatica normale
I farmaci sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato*

REGIONE DEL VENETO



ULSS9
SCALIGERA

📍 Palazzo della Sanità
Via Salvo D'Acquisto, 7 - 37122 Verona

☎ 045 8076054 - 045 8076080

✉ farmaceutico@aulss9.veneto.it

🌐 www.aulss9.veneto.it

REGIONE DEL VENETO



ULSS6
EUGANEA

Via Berchet, 10 📍
35131 Padova

049 8215101-049 8215119 ☎

serv.farmaceutico@aulss6.veneto.it ✉

www.aulss6.veneto.it 🌐

U.O.C. Assistenza Farmaceutica Territoriale - AULSS 9 Scaligera
& U.O.C. Assistenza Farmaceutica Territoriale - AULSS 6 Euganea
ringraziano

il Dott. Michele Caeran,
la Dott.ssa Liana Dal Mas,
il Dott. Andrea Ossato
e la Dott.ssa Francesca Schmid
per il supporto redazionale e grafico.



Pubblicato il 03/07/2023

