

Numero 6
2013

InfoFarma

INFORMAZIONE INDIPENDENTE E AGGIORNAMENTO SANITARIO

EDITORIALE

Repetita non iuvant et stufant p. 1

FORUM CLINICO

Nota 94: dietro-front con gli Omega-3 p. 2

La riorganizzazione dei Comitati Etici p. 6

Cosa c'è di nuovo sull'ossigenoterapia iperbarica? p. 11

Statine nell'anziano p. 15

Quale dispositivo per l'erogazione di tiotropio? p. 19

NOVITA' SULLE REAZIONI AVVERSE p. 22

SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO p. 26

ATTUALITÀ IN TERAPIA

Mirabegron p. 29

Fidaxomicina p. 31

MODIFICHE DEL PRONTUARIO p. 35



REPETITA NON IUVAUNT ET STUFANT**Autori:**

Dott.ssa
M Font¹,

Dr.
L Bozzini²

1.
Farmacista
ULSS 20
Verona

2.
Farmacista
Verona

Repetita iuvant - sono utili le cose ripetute - sentenziavano i latini. Celiando un po', noi ci siamo permessi di rovesciare la frase aggiungendo, in latino maccheronico, che *repetita* non solo non sono di giovamento, ma addirittura stufano. Affermiamo questo come premessa, in quanto alcuni dei contenuti di questo numero riguardano argomenti triti e ritriti, più volte già trattati dalla nostra rivista. Li riprendiamo, non tanto per volontà di ripeterci o di annoiare ulteriormente i lettori, quanto invece per variazioni della normativa vigente che si riflettono sulle attività del medico.

Incominciamo con la rimborsabilità degli acidi omega-3 nel post-infarto, oggetto della nuova nota AIFA 94, a cui è dedicato l'articolo a pagina 2. Ricordiamo l'andamento altalenante su questo trattamento: esclusione della rimborsabilità da parte dell'AIFA a febbraio 2013; sentenza del TAR Lazio a favore della rimborsabilità ad aprile; sentenza del Consiglio di Stato a maggio (confermando quanto l'AIFA aveva disposto precedentemente, cioè esclusione della rimborsabilità per la prevenzione secondaria post-infarto); infine, il 5 dicembre, pubblicazione della nota AIFA 94 che riammette la prescrizione degli omega-3 a carico del SSN, per un periodo massimo di 18 mesi, ai pazienti con sindrome coronarica acuta. E' lecito domandarsi quanto tempo la Commissione tecnico-scientifica dell'AIFA abbia perso per inseguire questo argomento. Ne valeva la pena? Tra l'altro, non sembra neppure che le nuove evidenze possano giustificare questo cambiamento, mentre è percepibile e scontato il disagio periodico e ripetitivo di prescrittori e pazienti che devono inseguire queste variazioni della normativa.

Non meno fortuna ha avuto la Nota 13 (sempre il cardiovascolare!) sul trattamento delle dislipidemie che, dal drastico cambiamento proposto a luglio 2011, è cambiata altre 4 volte, due delle quali quest'anno (anche qui, senza che nuove evidenze ne giustificassero il cambiamento compulsivo e la crescente complessità).

Altre tecnologie sanitarie meriterebbero invece un aggiornamento dei criteri di rimborsabilità, come, ad esempio, l'ossigenoterapia iperbarica (OTI) nel trattamento adiuvante delle tante indicazioni che tuttora sono finanziate dalla Regione. L'articolo di pagina 11 mostra come solo una delle 4 indicazioni valutate, il trattamento del piede diabetico, dispone di risultati più o meno incoraggianti a supporto del suo utilizzo. L'assenza di dati attendibili su molte delle indicazioni per le quali attualmente si usa, rende meno sostenibile un uso allargato e dispendioso dell'OTI, senza dimostrazioni plausibili di efficacia.

In ambito sperimentale, i cambiamenti organizzativi dei comitati etici per la sperimentazione, entrati in vigore nel secondo semestre di quest'anno, introducono notevoli modifiche nella modalità del loro funzionamento. Tali modifiche sono orientate, a quanto pare, ad una maggiore efficienza dei comitati, il cui numero sarà drasticamente ridotto. Non si tratta di un capitolo chiuso, altri cambiamenti su tale materia arriveranno dal DDL Lorenzin in fase di approvazione.

Infine, in merito ai farmaci equivalenti, continua la commercializzazione di prodotti che hanno perso il brevetto e la cui riduzione di prezzo comporterà opportunità di risparmio per il SSN. Relativamente agli antipertensivi, giunge in commercio il quinto sartano generico, telmisartan. Ma inizia anche l'arrivo di generici dei primi farmaci ad alto costo, quale l'antineoplastico capecitabina e l'antiretrovirale efavirenz, approvati entrambi per procedura centralizzata dall'EMA. Sorprende però il forte ritardo esistente tra la data di approvazione EMA e l'autorizzazione all'immissione in commercio in Italia (di 15 mesi per capecitabina, di 21 mesi per efavirenz), un'opportunità di risparmio vanificata sulla quale l'AIFA dovrebbe agire accelerandone l'approvazione e l'autorità garante per la concorrenza valutare eventuali procedure dolose, come già rilevate in passato per alcuni generici (ma in questo caso, *repetita iuvant...*)

Autori:Prof
A Donzelli¹Dr.
L Mascitelli²1. Direttore
Servizio
Educazione alla
Appropriatezza
ed EBM, del
Dipartimento
Cure Primarie
dell'ASL di
Milano2. Cardiologo,
Ufficiale Medico,
Comando Brigata
alpina "Julia",
Udine**NOTA 94: DIETRO-FRONT CON GLI OMEGA-3.****Presa d'atto di nuove prove? Più completa valutazione di quelle esistenti? Purtroppo no.****Abstract:**

L'AIFA prima revoca la rimborsabilità degli omega-3 nel post-infarto, poi la reintroduce (Nota 94), senza nuove prove, come unico trattamento preventivo della morte coronarica improvvisa nel periodo post-acute. Le prove (1999), del RCT in aperto GISSI-Prevenzione, confliggono con quelle degli RCT in doppio cieco degli ultimi 5 anni, come lo studio OMEGA, con trend avverso in chi assume omega-3 e moderne terapie. Il pesce grasso ha prove di benefici, le capsule indicazioni di qualche rischio.

Contesto

Com'è noto, la GU del 28-02-2013 aveva riportato la Determinazione AIFA 50 sulla "Non rimborsabilità da parte del SSN dei medicinali appartenenti alla classe PUFA Omega 3 nel post-infarto". Il TAR Lazio, con ordinanza cautelare dell'11 aprile, li ha riammessi temporaneamente al rimborso, accogliendo la domanda di sospensiva proposta da Sigma Tau, uno dei produttori delle capsule di N3 PUFA. Ma il Consiglio di Stato, con ordinanza 1930 del 24-05-2013, ha accolto il ricorso dell'AIFA contro l'ordinanza del TAR Lazio, confermando quanto l'AIFA stessa aveva disposto sulla non rimborsabilità nel pregresso infarto, in attesa della trattazione del merito del ricorso nell'udienza pubblica del 17-12-2013.

Lo scorso numero di InfoFarma ha ospitato la critica¹ a una metanalisi², sponsorizzata da Sigma-Tau, che puntava a rivalutare l'uso di almeno 1 g/die di omega-3 in cps in prevenzione secondaria, grazie al ricorso a un uso selettivo delle ricerche analizzate e omissivo di importanti dati di esito. L'articolo¹, pensando all'annunciata trattazione del merito della controversia il 17 dicembre, concludeva: *All'approssimarsi del verdetto finale sulla rimborsabilità delle cps di omega-3 si moltiplicano tentativi di condizionarlo. In presenza di argomenti come quelli usati dalla metanalisi², c'è da augurarsi che l'AIFA mantenga la sua posizione, nell'interesse della salute, oltre che della salvaguardia di preziose risorse pubbliche per migliori destinazioni.*

Purtroppo però l'AIFA aveva già cambiato la posizione ufficializzata il 28 febbraio. Infatti la Commissione Consultiva Tecnico-Scientifica AIFA per la valutazione dei farmaci (CTS), ha approvato il testo della nuova Nota 94 per la rimborsabilità dei farmaci N3 PUFA, limitatamente alla prevenzione della morte improvvisa dopo infarto miocardico. La Nota 94 è quindi stata approvata dall'AIFA con Determinazione 22 Novembre 2013 e pubblicata nella GU 285 del 5 dicembre.

Contenuto della Nota 94

La prescrizione di N3 PUFA (con contenuto di EPA-DHA esteri etilici minimo di 850 mg/g) è prescrivibile a carico del SSN solo per:

- ricovero per sindrome coronarica acuta con o senza innalzamento del tratto ST (SCA-STE o SCA-NSTE)
- sofferta SCA-STE o SCA-NSTE nei precedenti 90 giorni.

Il trattamento è rimborsabile per:

- 12 mesi nei pazienti con frazione di eiezione alla dimissione >40%
- 18 mesi nei pazienti con frazione di eiezione alla dimissione <40%.

Motivazione: "La prevenzione della morte coronarica improvvisa nei pazienti con recente SCA rappresenta un bisogno terapeutico inevaso, in quanto nessun trattamento raccomandato si è dimostrato in grado di ridurre l'occorrenza nel periodo post-acute. Studi clinici hanno dimostrato che l'incidenza maggiore di morte improvvisa si concentra nei primi 12-18 mesi dopo infarto miocardico e che [...] nei pazienti con scompenso cardiaco e in quelli con funzione ventricolare sinistra depressa l'incidenza di morte improvvisa è più elevata.

Evidenze disponibili. Lo studio GISSI Prevenzione³ [...] ha dimostrato una riduzione del 10% dell'end point primario cumulativo di mortalità, infarto non fatale e ictus (Ndr: quest'ultimo ha teso in realtà a salire), con una riduzione del 20% della mortalità cardiovascolare dovuta in gran parte a una riduzione del 33% della morte improvvisa nei pazienti che ricevevano N3 PUFA [...] sembrerebbe esser dovuto a un effetto antiaritmico diretto [...] in funzione del contenuto di EPA+DHA. Studi con miscele di acidi grassi con quantitativi differenti di EPA+DHA rispetto a GISSI Prevenzione non hanno dimostrato effetto di protezione, suggerendo che il contenuto di EPA+DHA (minimo 850 mg/g) è fondamentale per l'effetto di protezione cardiovascolare."

Segue la Bibliografia a supporto con 12 citazioni, solo due delle quali^{4,5} sono datate 2013 (tra le altre, la più recente è del 2010), dunque fonti potenziali di prove *aggiuntive* rispetto a quelle che l'AIFA si suppone abbia vagliato prima di ufficializzare, a febbraio 2013, la revoca del rimborso degli N3 PUFA nel post-infarto.

Valutazione critica della Nota 94

A parte lo sconcerto e il rischio di perdita di credibilità legati a questa altalena di cambiamenti di decisioni regolatorie in rapida successione, occorre analizzare in dettaglio: le motivazioni di quest'ultima Determinazione AIFA, quale fondamento di *evidence* abbiano le suddette motivazioni, e se non ci siano altri elementi che sarebbe doveroso rilevare. Proviamo a farlo per punti.

1) E' **molto discutibile** qualificare La prevenzione della morte coronarica improvvisa nei pazienti con recente SCA un **bisogno terapeutico inevaso**, per assenza di cure efficaci nel periodo post-acute (salvo le cps di N3 PUFA). Infatti 10 anni prima della pubblicazione dell'unico importante riferimento della Nota 94, il RCT GISSI Prevenzione³ (su infartuati da una mediana di 16 giorni), era stato pubblicato il RCT DART⁶. Nel DART **il semplice consiglio di mangiare pesce grasso 2 volte/sett.** al braccio sperimentale di 2.033 maschi post-infartuati (in media da 41 giorni) aveva dato una significativa **riduzione a due anni del 29% della mortalità da tutte le cause** e del 32% circa di quella da cardiopatia ischemica. **L'effetto protettivo, superiore a quello ottenuto in GISSI Prevenzione**, persisteva dopo correzione per dieci potenziali fattori di confondimento. C'è da chiedersi:

a) perché in seguito si siano effettuati RCT con sole capsule di N3 PUFA contro placebo, senza un braccio con il gold standard allo stato delle conoscenze, cioè il consiglio di mangiar pesce grasso 2 volte/sett.

b) perché l'AIFA non faccia sapere che – allo stato delle conoscenze – esiste nel post-infarto un'alternativa probabilmente superiore alle cps di N3 PUFA: il consumo di pesce grasso (oltretutto senza oneri per il SSN, e probabilmente neppure per gli assistiti, che in alternativa al pesce azzurro spesso spenderebbero altrettanto per comprarsi cibi meno salutari come carne o salumi, dato che le capsule di N3 PUFA non possono saziare né sostituire un tipico secondo piatto).

c) in ogni caso gli autori del RCT GISSI Prevenzione ricordano il RCT DART, dato che in un'ulteriore pubblicazione sul GISSI⁷, in bibliografia della Nota 94, affermano: I risultati ottenuti in GISSI-Prevenzione sono coerenti con

quelli del **RCT DART, in cui la riduzione del 29% di mortalità totale** in due anni [...]. Il DART non era in doppio cieco, ma anche il GISSI-Prevenzione era in aperto, esposto a qualche possibile distorsione.

2) Lo studio OMEGA⁸ è invece un RCT in doppio cieco, pubblicato 11 anni dopo il GISSI-Prevenzione. Nel suo *Background* recita: **“Non c'è alcun RCT in doppio cieco** che valuti l'effetto prognostico di **acidi grassi omega-3 altamente purificati in aggiunta a terapie** dell'infarto miocardico acuto **che rispecchino le attuali linee-guida**. Gli autori di OMEGA fanno rilevare che, ad es., in GISSI solo il 5% dei pazienti aveva una rivascularizzazione coronarica alla baseline, solo il 4,7% era in trattamento ipocolesterolemizzante alla dimissione, ecc.⁸.

OMEGA è un RCT multicentrico su 3.851 pazienti tedeschi di ambo i sessi, randomizzati, a 3-14 giorni da un infarto miocardico, a 1 g/die di N3 PUFA etil esteri (come in GISSI) o placebo, seguiti per un anno. La morte cardiaca improvvisa è stata identica nel braccio N3 PUFA vs placebo (1,5% vs 1,5%), la mortalità totale è stata in tendenza maggiore con N3 PUFA (**4,6%** vs 3,7%), come l'insieme degli eventi avversi maggiori cerebro- e cardiovascolari (**10,4%** vs 8,8%). Il fatto che le differenze non abbiano raggiunto la significatività statistica non implica, a nostro avviso, che tali informazioni non meritino di essere fornite a medici e pazienti.

3) La citazione, nella bibliografia alla Nota 94, di un RCT “OMEGA” pubblicato nel 2013⁴ sembra assolvere a un dovere informativo, e induce a pensare che la rianalisi dello studio possa aver fornito nuovi dati, a parziale sostegno delle ultime ribaltate conclusioni AIFA. Ma la lettura dell'articolo è sconcertante: si tratta di un'analisi post-hoc di sottogruppo del 6% di pazienti con fibrillazione atriale all'ammissione, dicotomizzati in base alla frequenza cardiaca, con un *cut off* di 95 battiti/minuto. Una frequenza ≥ 95 battiti/minuto risulta fattore associato in modo indipendente a un maggior rischio di mortalità a 1 anno. L'articolo non fa alcun riferimento al trattamento o meno con N3 PUFA, e non si riesce a cogliere alcun nesso con la Nota 94, se non per il nome del RCT.

4) La lettura integrale dello studio MANTRA⁵, anch'esso citato nella bibliografia della Nota 94 come seconda e ultima voce pubblicata nel 2013, che si poteva supporre apportatrice di “nuove evidenze” atte a giustificare la piroetta dell'AIFA, riserva un'altra sorpresa. E' uno studio osservazionale prospettico su 6.400 pazienti italiani seguiti per 6 mesi, che conclude che i sanguinamenti maggiori hanno influenza negativa sulla prognosi, e che i medici dovrebbero individualizzare le cure per ridurli. Di nuovo, è arduo stabilire qualunque nesso con l'assunzione di N3 PUFA (neppure nominata) e

intuire il razionale per l'inserimento di questa voce bibliografica.

5) Dunque **nessun nuovo studio valido sembra aver apportato ai decisori AIFA nuove conoscenze rispetto a quelle che avevano fatto decidere l'interruzione del rimborso** di N3 PUFA nel post-infarto dal marzo 2013. In compenso la bibliografia continua a omettere la citazione di importanti e recenti RCT con esito negativo sull'efficacia degli N3 PUFA, sia in prevenzione secondaria, sia in prevenzione primaria in pazienti ad alto rischio cardiovascolare⁹⁻¹³.

La citazione del RCT Alpha-Omega¹⁴ sembra fatta solo per sposare poco criticamente l'ipotesi della "dose minima efficace" di 850 mg/die di EPA+DHA. Nello studio Alpha-Omega la dose era inferiore, e questo secondo l'AIFA spiegherebbe il risultato nullo/in tendenza negativo in quel RCT. Tale interpretazione, però, contrasta con il fatto che il sottogruppo che ha introdotto una dose intera o superiore delle quantità di EPA+DHA previste dal protocollo ha avuto un esito primario in tendenza peggiore (HR 1,06) di chi ne ha introdotto meno della metà (HR 1,02) o una quantità intermedia (HR 0,92)¹⁴.

4) Tra le croniche omissioni persiste la scotomizzazione del RCT DART 2¹⁵, in cui 3.100 maschi con **angina stabile** sono stati randomizzati a ricevere il consiglio di mangiare più pesce grasso (ricorrendo alle capsule solo se non gradivano il pesce), oppure di assumere di preferenza capsule di omega-3, o infine a costituire un gruppo di controllo. Dopo 3-9 anni di follow-up il gruppo sperimentale che aveva assunto soprattutto pesce non ha mostrato affatto benefici, mentre quello **con capsule** ha mostrato un aumento tendenziale della mortalità totale e un **aumento significativo della morte improvvisa (HR 1,84; IC 95% 1,11-3,05) e cardiaca (HR 1,45; IC 95% 1,05-1,99)** rispetto al gruppo di controllo. Una maggior conoscenza di questi inquietanti esiti avrebbe forse ridimensionato gli entusiasmi (e il business) delle cps di omega-3, confinandolo tutt'al più al periodo temporale più prossimo a una SCA.

5) Un'altra informazione di cui non privare gli assistiti è che **alti livelli ematici di omega-3** (più probabili in chi integra con capsule gli abituali consumi alimentari, a maggior ragione se ne usa più di una al dì) si sono rivelati **associati con maggior rischio di cancro alla prostata**.

Una metanalisi di 7 studi prospettici¹⁶ ha confermato il maggior rischio con alti livelli plasmatici dei due più noti omega-3: EPA, e soprattutto DHA; e aumento significativo dei tumori prostatici di alto grado: +51% con alti livelli di omega-3 a lunga catena (invece non risulta associato l'omega-3 vegetale ALA, presente in noci, semi di lino, soia,

spinaci). Il grande studio Rischio&Prevenzione, su 12.500 italiani ad alto rischio cardiovascolare seguiti per 5 anni, ha dimostrato in tendenza **effetti nel complesso negativi** con l'assunzione di 1 cps al dì di almeno 850 mg di EPA+DHA, e un **eccesso non significativo di rischio di tumori prostatici incidenti** nel gruppo con omega-3 (88 casi su 6.151 partecipanti) rispetto al gruppo di controllo (71 casi su 6.195 partecipanti): RR 1,25 (IC 95% 0,915-1,703).

Conclusioni

- Spiace che l'AIFA, su una questione a dir poco controversa, abbia rapidamente sconfessato la propria precedente decisione, senza spiegazioni convincenti e sulla scorta di una revisione della letteratura scientifica fortemente lacunosa, trascurando di citare gli importanti RCT degli ultimi 5 anni, tutti con esiti nulli o in tendenza negativi sull'impiego di cps di N3 PUFA.
- Posto che le prove sull'utilità delle capsule di omega-3 sono in conflitto anche nel post-infarto recente (basti richiamare lo studio OMEGA⁸), non si dovrebbe comunque tacere che **nella cardiopatia ischemica stabile l'effetto potrebbe addirittura pendere dalla parte del danno**. Ciò frenerebbe il corrente abuso di prescrizioni in pazienti ad anni di distanza da un infarto, o in prevenzione primaria. Invece, senza una chiara posizione in merito, avrà buon gioco chi insinua che i limiti temporali alla prescrizione posti dalla Nota 94 servano a contenere i costi per il SSN. E il marketing commerciale punterà a dilatare le indicazioni rimaste in prevenzione primaria, che persistono in assenza di valide prove su esiti clinici *patient oriented*.
- Infine, per una miglior tutela della salute pubblica e della sostenibilità del sistema sanitario, si dovrebbe sottolineare che – anche nei due anni successivi a un infarto – le prove disponibili mostrano che il pesce grasso può costituire l'alternativa migliore (si veda anche¹⁸), e che la discutibile opzione delle capsule si potrebbe considerare solo per chi non accetta il consumo di pesce (vedi **tabella 1**).

Tabella 1: valori di omega-3 in grammi per 100 grammi di pesce (parte edibile), o di certi vegetali¹⁹

PESCE AZZURRO	contenuto di Omega-3 espresso come EPA+DHA*	VEGETALI	contenuto di Omega-3 espresso come ALA§
Sgombro fresco	1,99 g	noci secche	6,64 g
Acciughe fresche	0,79 g	noci pecan	1,00 g
Sarde fresche	1,67 g	farina di soia	1,66 g
Tonno fresco	2,95 g	olio di soia	7,60 g
Salmone fresco	2,08 g	olio di germe di grano	5,40 g
Salmone affumicato	0,78 g		

* Eicosapentaenoico (EPA); Docosaesaenoico (DHA) § acido alfa-linolenico (ALA)

Riferimenti Bibliografici

1. Donzelli A, Mascitelli L. Colpi di coda con le capsule di omega-3. Quando le metanalisi sono troppo *elastiche*. *Infofarma* 2013; 5:10-12
2. Casula M, et al. Long-term effect of high dose omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized, double blind, placebo controlled trials. *Atherosclerosis Supplements* 2013; 14:243-51.
3. GISSI-Prevenzione investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-55.
4. Li J, et al. Usefulness of heart rate to predict one-year mortality in patients with atrial fibrillation and acute myocardial infarction (from the OMEGA trial). *Am J Cardiol* 2013; 111:811-15.
5. Casella G, et al. Management of patients with acute coronary syndromes in real-world practice in Italy: an outcome research study focused on the use of ANTithrombotic Agents: the MANTRA registry. *Eur Heart J* 2013;2:27-34.
6. Burr ML, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2:757-61.
7. Marchioli R, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation*. 2002;105:1897-903.
8. Rauch B, et al. OMEGA, a randomized, placebo controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010; 23;122:2152-9.
9. Galan P, et al. Effects of B vitamins and omega-3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 341:c6273.
10. The ORIGIN Trial Investigators. n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes in Patients with Dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367:309-18.
11. Macchia A, et al. Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *JACC* 2013; 61:463-8.
12. Kowey PR et al. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304:2363-72.
13. The Risk and Prevention Study Collaborative Group n-3 Fatty Acids in Patients with Multiple Cardiovascular Risk Factors. *N Engl J Med* 2013; 368:1800-1808.
14. Kromhout D et al, for the Alpha Omega Trial Group. n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Events after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2010; 363:2015-26.
15. Burr ML. Secondary prevention of CHD in UK men: the Diet and Reinfarction Trial and its sequel. *Proc Nutr Soc* 2007; 66:9-15.
16. Brasky TM et al. Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *JNCI* 2013.
17. Chowdhury R et al. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e6698.
18. Donzelli A, Mascitelli L. Promote fatty fish (and vegetable ALA), not n-3 PUFA supplements. *PLoS ONE Readers Comments* posted on 04 Jun 2013 to: Macchia A16.
19. http://www.inran.it/646/tabelle_di_composizione_degli_alimenti.html

Conflitto di interessi: nessuno.

Autori:Dott.ssa
L
Agnoletto¹Dott.ssa
R Joppi²1 e 2.
Farmacista
ULSS 20
Verona**LA RIORGANIZZAZIONE DEI COMITATI ETICI****Premessa**

Il Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica (CE) è un organismo indipendente, composto da sanitari e non, che si pone quale garanzia pubblica della tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche. Con il Decreto Legge n. 158 del 13 settembre 2012, convertito con modificazioni nella Legge n. 189 del 8 novembre 2012, e il Decreto Ministeriale 8 febbraio 2013 i CE sono stati riorganizzati e sono stati dettati nuovi criteri per la loro composizione e il loro funzionamento.

Il panorama nazionale

Con il Decreto Ministeriale (DM) del 18 marzo 1998 [1], per la prima volta in Italia, è stata demandata alle singole Aziende Ospedaliere, Aziende Sanitarie Locali e Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico la valutazione delle sperimentazioni

cliniche da condursi nell'ambito delle strutture ad essi afferenti. Secondo i dati dell'ultimo Rapporto Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) [2], nel 2011 erano attivi 248 CE, diversamente distribuiti sul territorio nazionale (**Tabella 1**), con una media di un Comitato ogni 244.461 abitanti, contro una media europea di un CE ogni 500.000 abitanti [3]. Le regioni italiane con il maggior numero di CE sono risultate essere Lombardia (60), Lazio (36), Sicilia (23) e Campania (20). Da più parti, l'elevato numero di Comitati Etici e l'iter autorizzativo piuttosto lungo (una media di 31 giorni per il rilascio del Parere Unico e una mediana di 35 giorni per l'accettazione del Parere Unico da parte dei CE dei centri satellite, a cui debbono essere aggiunti i tempi per il rilascio dell'autorizzazione da parte dell'Autorità competente locale [2]) sono stati ritenuti responsabili dell'importante

riduzione del numero assoluto di sperimentazioni cliniche proposte in Italia, riduzione che, nel periodo 2007-2011, si è assestata attorno al 12%. La stessa AIFA, proprio nel Rapporto sopra citato, pur ribadendo il valore imprescindibile dei Comitati Etici locali nei processi di valutazione degli studi clinici, ha sottolineato che un numero eccessivo di CE rende difficile ogni forma di armonizzazione. Per tale motivo l'Agenzia auspica il raggiungimento di un punto di equilibrio quali-quantitativo che ponga l'Italia in linea con il resto dell'Europa [2]. A tale proposito sembra, comunque, opportuno sottolineare che, sebbene i tempi autorizzativi risultino più brevi rispetto a quelli italiani, anche nel resto dell'Unione Europea si è registrata un'analoga riduzione nel numero degli studi clinici proposti/condotti negli anni 2007-2011[4].

Regione	Comitati Etici	%	Residenti al 31/12/2010	CE/Residenti
Lombardia	60	24,2	9.917.714	165.295
Lazio	36	14,5	5.728.688	159.130
Sicilia	23	9,3	5.051.075	219.612
Campania	20	8,1	5.834.056	291.703
Puglia	13	5,2	4.091.259	314.712
Toscana	13	5,2	3.749.813	288.447
Sardegna	11	4,4	1.675.411	152.310
Veneto	11	4,4	4.937.854	448.896
Calabria	10	4	2.011.395	201.140
Emilia-Romagna	9	3,6	4.432.418	492.491
Liguria	9	3,6	1.616.788	179.643
Friuli-Venezia Giulia	8	3,2	1.235.808	154.476
Piemonte	7	2,8	4.457.335	636.762
Abruzzo	4	1,6	1.342.366	335.592
Marche	4	1,6	587.517	391.334
Basilicata	3	1,2	1.565.335	195.839
Trentino-Alto Adige	3	1,2	1.037.114	345.705
Molise	2	0,8	319.780	159.890
Umbria	1	0,4	906.486	906.486
Valle d'Aosta	1	0,4	128.230	128.230
Totale	248	100	60.626.442	244.461

Tabella 1. Distribuzione per Regione e popolazione residente nel 2011 dei Comitati Etici per la Sperimentazione Clinica

Legge n. 189, 8 novembre 2012 e il Decreto Ministeriale 8 febbraio 2013

Nel contesto nazionale appena illustrato si inserisce la Legge n. 189 dell' 8 novembre 2012 che ha chiamato Regioni e Province Autonome a riorganizzare i Comitati Etici per la Sperimentazione Clinica presenti sul proprio territorio, tenendo conto di due criteri: a) la popolazione residente (è da prevedersi un CE per ogni milione di abitanti, fatta salva la possibilità di istituirne uno ulteriore con competenza estesa a uno o più IRCCS); b) il numero di pareri unici relativi a studi sperimentali con farmaci rilasciati nel corso dell'ultimo triennio da parte di ciascun CE.

La norma ha inoltre chiarito che sono di competenza dei nuovi Comitati Etici non solo le sperimentazioni cliniche con medicinali ma anche qualsiasi ricerca sull'uso di medicinali e dispositivi medici, sull'impiego di procedure chirurgiche e cliniche o di prodotti alimentari utilizzati nell'uomo.

Infine, la Legge n. 189 ha individuato in AIFA l'unica "Autorità Competente" per l'Italia, modificando in tal modo quanto previsto dal [5] Decreto Legislativo n. 211 del 2003 che aveva affidato tale ruolo a ciascun Direttore generale o Responsabile legale delle strutture sanitarie pubbliche o ad esse equiparate, nel cui ambito era condotto un determinato studio clinico [6].

La seconda norma intervenuta a modificare l'assetto dei CE in Italia è stato il DM 8 febbraio 2013 che ne ha dettato i criteri per la composizione e il funzionamento. Ciascun Comitato è composto da una ventina di membri esperti in diverse discipline medico-scientifiche ed è aperto all'integrazione di consulenti esterni per specifiche aree/problematiche. Tra i nuovi profili professionali che entrano a far parte del Comitato figurano: l'esperto in dispositivi medici e quello in genetica, l'ingegnere clinico, l'esperto in nutrizione e un clinico esperto in nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi invasive. Con l'intento di abbreviare ulteriormente i tempi di autorizzazione alla conduzione degli studi, il DM ha previsto che il Direttore generale della struttura sanitaria ove sia condotta la sperimentazione (o un suo delegato), possa firmare il contratto con il promotore entro tre giorni dall'approvazione della ricerca da parte del CE [7]. Come evidenziato da più parti, questo punto risulta particolarmente critico e di difficile attuazione, poiché il CE valuta la coerenza tra il contratto e il protocollo di studio ma sono i singoli uffici aziendali che, successivamente, seguono l'iter amministrativo che porta alla firma del contratto [8].

La riorganizzazione dei Comitati Etici per la Sperimentazione Clinica nella Regione Veneto

La Regione Veneto già con DGRV 4049 del 22 dicembre 2004, aveva ridimensionato il numero dei Comitati Etici per la Sperimentazione Clinica (CESC) presenti sul proprio territorio, prevedendo un CESC per ciascuna provincia, uno per ciascun IRCCS, uno rispettivamente per l'Azienda Ospedaliera di Padova e per l'Azienda Ospedaliero Universitaria Integrata di Verona, per un totale di 11 Comitati.

Inoltre, con DGRV n. 4430 del 28/12/2006 la Regione aveva disposto l'istituzione di articolazioni locali a livello di ciascuna Azienda Ulss, ospedaliera, ovvero di struttura privata accreditata, con funzione di raccordo tra il CESC e gli sperimentatori locali, oltre che di supporto alla ricerca clinica no-profit. Tali articolazioni organizzative erano rappresentate dai Nuclei per la Ricerca Clinica (NRC) a livello ospedaliero e dalle Commissioni per la Ricerca in medicina Territoriale (CoRiTer) a livello della medicina generale e pediatria di libera scelta (9, 10).

Con DGRV n. 1066 del 28 giugno 2013 (11) il numero dei CESC operanti sul territorio regionale è stato ulteriormente ridotto e portato a sei:

- CESC delle province di Verona e Rovigo con sede presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Integrata di Verona;
- CESC della provincia di Vicenza, con sede presso l'Azienda ULSS 6 di Vicenza;
- CESC della provincia di Padova con sede presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Padova;
- CESC delle province di Treviso-Belluno, con sede presso l'Azienda ULSS 9 di Treviso;
- CESC delle province di Venezia e IRCCS San Camillo, con sede presso l'Azienda ULSS 12 veneziana.
- CESC dell'Istituto Oncologico Veneto (IOV) con sede presso l'Istituto stesso.

La Regione Veneto nell'istituire i nuovi CESC oltre ad aver tenuto conto del rapporto numerico Comitati Etici/abitanti e del numero dei pareri unici emessi nel triennio 2009-2011, così come previsto dalla norma nazionale, ha anche preso in considerazione la dislocazione geografica, le collaborazioni in essere tra le diverse Aziende sanitarie e il carico di lavoro delle singole strutture sanitarie.

Affinché i CESC siano in grado di lavorare in maniera efficiente è necessario prevedere un numero adeguato di componenti in grado di garantire una valutazione accurata dei diversi studi da esaminare nonché il numero legale richiesto per ciascuna seduta .

In quest'ottica la Regione Veneto ha ritenuto opportuno

integrare la composizione dei Comitati (**Tabella 2**) prevista dal DM 8 febbraio 2013, aumentando il numero dei componenti dei CESC e lasciando la libertà a questi ultimi di nominare altre figure ritenute utili per il buon funzionamento, sulla base delle attività di ricerca che più frequentemente sono svolte nelle strutture assistenziali che ad essi afferiscono.

Tabella 2. Composizione dei comitati etici previste dal DM 08/02/2013 e dalla DGRV 1066 del 28/06/2013.

Figure professionali	DM 8 febbraio 2013	DGRV 1066 del 28 giugno 2013
Clinici	3	fino a 6
Medici di medicina generale territoriale	1	fino a 2
Pediatra	1	1
Biostatistico	1	fino a 2
Farmacista del servizio sanitario regionale	1	fino a 2
Farmacologo	1	fino a 2
Esperto in materia giuridica e assicurativa	1	1
Medico legale		1
Esperto in bioetica	1	1
Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alla sperimentazione	1	1 infermiere
Rappresentante del volontariato per l'assistenza o associazionismo di tutela dei pazienti	1	1
Esperto in dispositivi medici	1	1
Direttore sanitario o suo sostituto permanente e, dove applicabile, il direttore scientifico dell'istituzione sede della sperimentazione	1	1
Ingegnere clinico o altra figura professionale qualificata in relazione all'area medico-chirurgica oggetto dell'indagine con il dispositivo medico in studio	1	1
Esperto in nutrizione, in relazione allo studio di prodotti alimentari sull'uomo	1	1
Esperto clinico del settore in relazione allo studio di nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi invasive	1	1
Esperto in genetica in relazione allo studio di genetica, un esperto in genetica	1	1
Ulteriori figure ritenute essenziali per il buon funzionamento del CESC	non previste	previste

Inoltre, la Regione Veneto ha confermato nella sopracitata DGRV n. 1066 l'importanza dei Nuclei per la Ricerca Clinica, quali articolazioni organizzative locali con funzioni di raccordo tra la segreteria dei singoli CESC, gli sperimentatori locali e i diversi uffici aziendali coinvolti nell'iter autorizzativo delle diverse ricerche. Ciò si pone a garanzia di una gestione organica di tutti gli studi, assicura il supporto ai ricercatori e sostiene la ricerca indipendente.

La delibera regionale, oltre ad aver dettagliato i compiti dei NRC (**Tabella 3**), inclusi quelli precedentemente demandati alle CoRiTer che sono quindi decadute, ne ha anche indicato le caratteristiche di multidisciplinarietà, prevedendo la presenza di figure operanti nell'ambito sanitario, epidemiologico-statistico, in quello etico-giuridico e organizzativo-gestionale.

Tabella 3: I compiti del Nucleo per la Ricerca Clinica ai sensi della DGRV n. n. 1066 del 28 giugno 2013

Sintesi dei compiti del Nucleo per la Ricerca Clinica in ospedale e in medicina generale/pediatria di libera scelta
Predisposizione domanda di autorizzazione alla conduzione dello studio, di eventuali emendamenti e di altra documentazione per il CESC
Verifica della fattibilità locale dello studio clinico
Predisposizione degli atti procedurali connessi con gli aspetti autorizzativi ed economici derivanti dalla formulazione del parere da parte del CESC
Monitoraggio del reclutamento dei paziente, della corretta conduzione dello studio, del suo avanzamento e conclusione, degli aspetti connessi alla sicurezza del prodotto sperimentale, nonché degli aspetti amministrativi
Gestione del database aziendale degli studi clinici
Gestione del Registro degli sperimentatori

I Registri per la Sperimentazione Clinica

Dal 2000 i dati relativi alle sperimentazioni cliniche dei medicinali (fase I-IV) svolte in Italia sono raccolti nell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali (OsSC) dell'AIFA. Tale Osservatorio è nato con la funzione di fotografare l'andamento della ricerca clinica nel nostro paese, evidenziandone caratteristiche e criticità. Nei circa 12 anni di operatività l'OsSC ha subito costanti aggiornamenti e modifiche con l'attivazione nel 2010 del Registro sugli Studi Osservazionali, del Portale della Ricerca Clinica sui Farmaci (un registro di informazione pubblica che permette di visualizzare i dati sulle sperimentazioni cliniche approvate in Italia dal 2004 alla fine del 2012), fino a prevedere una modalità condivisa della documentazione relativa ai diversi studi clinici tra Regioni, Autorità Competenti, Comitati Etici, promotori, centri clinici e banca dati Europea.

Nonostante gli sforzi fatti in questi anni per tracciare gli studi farmacologici, interventistici e non, in Italia non è a tutt'oggi disponibile un registro che tenga traccia degli usi dei medicinali ai sensi del DM 08/05/2003 (ex uso compassionevole), oltre che degli studi con dispositivi medici o tecnologie/interventi di tipo non farmacologico.

Inoltre, dal primo gennaio 2013 l'OsSC-AIFA risulta sospeso, poiché l'Agenzia ha implementato un nuovo sistema informativo finalizzato all'automazione di tutti

i flussi di tipo amministrativo-contabile e tecnico-sanitario dell'Agenzia stessa(12). Ciò ha reso particolarmente gravoso il lavoro dei CE e a tutt'oggi pone in seria difficoltà i nuovi Comitati Etici, le Regioni e i promotori che si trovano a dover fare i conti con una gestione interamente cartacea delle procedure connesse all'attività di ricerca clinica.

Dal canto suo la Regione Veneto ha avviato una fase pilota per l'attivazione di un registro che consenta di tenere traccia di tutte le diverse tipologie di studi in carico ai CESC. Il registro è stato costruito con l'intento di mettere in rete la Regione, i CESC e i NRC presenti sul territorio, consentendo una più agevole gestione dei flussi informativi, garantendo un'armonizzazione e standardizzazione delle procedure e favorendo la condivisione delle informazioni relative all'intero ciclo di vita della singola ricerca clinica.

Ciò consentirà un costante monitoraggio degli studi attivi nell'ambito regionale, evidenziando eventuali criticità rispetto agli studi o ai singoli centri sperimentali allo scopo di tutelare i pazienti che partecipano alle singole ricerche cliniche e salvaguardare la qualità della ricerca.

Conclusioni

La riduzione del numero dei Comitati Etici per la Sperimentazione Clinica in Italia va sicuramente nella direzione di una razionalizzazione del sistema di valutazione degli studi clinici nel nostro paese. Tuttavia, il possibile rilancio della ricerca clinica in Italia non può prescindere dalla disponibilità di adeguate risorse a sostegno delle attività che vi sono connesse e di un supporto informatico che tenga traccia delle diverse tipologie di studi (sperimentali, osservazionali, farmacologici e non) condotti nell'ambito del territorio nazionale e che sia anche di supporto per l'attività dei Comitati Etici, soprattutto di quella delle loro Segreterie scientifiche.

Bibliografia

1. Decreto ministeriale del 18 marzo 1998 "Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei Comitati etici" (G.U. del 28/05/1998, n. 122).
2. 11° Rapporto nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia 2012.
3. Druml et al., Research Ethics committees in Europe: trials and tribulations. *Intensive Care Med* (2009) 35:1636-1640.
4. European Commission Health and Consumers Directorate General. Revision of the "Clinical trials directive" 2001/20/EC "concept paper submitted for public consultation.
5. Decreto Legge 13 settembre 2012 n. 158 "Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute", convertito con modificazioni, dalla Legge 8 novembre 2012 n. 189 (G.U. 10/11/2012, n. 263).
6. Decreto Legislativo n. 211 del 24 giugno 2003 "Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico" (G.U. 09/08/2003, n. 184).
7. Decreto Ministeriale 8 Febbraio 2013 "Criteri per la definizione ed il funzionamento dei Comitati Etici."
8. <http://www.janusonline.it/news/tutti-i-limiti-della-frettolosa-riorganizzazione-dei-comitati-etici>.
9. DGR 4049 del 22 dicembre 2004 "Interventi in materia di bioetica. Istituzionalizzazione del comitato regionale per la bioetica. Linee guida per la costituzione ed il funzionamento dei comitati etici per la sperimentazione. Linee guida per la costituzione ed il funzionamento dei comitati etici per la pratica clinica."
10. DGR 4430 del 28/12/2006 "Linee-guida per la costituzione ed il funzionamento dei Comitati etici per la sperimentazione. Modifiche ed integrazioni D.G.R. n. 4049 del 22 dicembre 2004. Linee guida relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria (DM 17/12/2004)."
11. DGR 1066 del 28 giugno 2013 "Disposizioni in materia di Comitati Etici per le Sperimentazioni Cliniche; Modifica DGR n. 187 del 01 febbraio 2002 e Abrogazione DGR n. 209 del 03 febbraio 2010."
12. Comunicato Stampa del 2 Gennaio 2013. "Portale AIFA temporaneamente sospeso: Nuovi Sistemi Informativi AIFA e adempimenti relativi alla Sperimentazione Clinica".
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modalita%20di-interazione-con-i-nuovi-sistemi-informativi-aifa>.

Autori:Dr.
P Costa¹;Dr.
F
Bottazzi¹;Dott.ssa
R Zimol²;Dott.ssa
M. Font³1. Medico
Ulss 20,
Verona2.
Farmacista
Ulss 21,
Legnago3.
Farmacista
ULSS 20
Verona**COSA C'E' DI NUOVO SULLA OSSIGENOTERAPIA IPERBARICA****Analisi di 4 indicazioni****Le indicazioni della Ossigenoterapia Iperbarica**

I criteri di rimborsabilità dell'ossigenoterapia iperbarica (OTI) in Italia sono determinati a livello regionale, e si osserva una ampia variabilità sulle indicazioni finanziate dalle varie Regione che hanno provveduto a regolamentarla. Infatti, sono solo 3 le indicazioni comuni dell'elenco di prestazioni di OTI definite rimborsabili dalle 7 Regioni che ne hanno definito i criteri di rimborsabilità¹. Nella Regione Veneto le indicazioni per il ricorso all'ossigenoterapia iperbarica (OTI), sono definite dalla DGR n.852/96, che suddivide in tre categorie le patologie che possono trarre beneficio dall'OTI:

Categoria 1 (10 indicazioni): indicazioni di elezioni per le quali l'OTI deve essere attuata al più presto.

La prescrizione deve essere effettuata da un medico specialista pubblico o accreditato o su richiesta anche telefonica del medico del pronto soccorso o del reparto ospedaliero interessato.

Categoria 2 (11 indicazioni): indicazioni per le quali l'OTI è di sicuro vantaggio, da sola o associata ad altre terapie mediche o chirurgiche. La prescrizione deve essere effettuata da un medico specialista nella disciplina, appartenente al SSN.

Categoria 3 (9 indicazioni): indicazioni, non esaustive, per le quali l'OTI può essere di vantaggio, ma che richiedono almeno una delle seguenti condizioni:

1. precisi protocolli sperimentali;
2. controlli e/o monitoraggi particolari per pazienti provenienti da strutture sanitarie di ricovero.

La prescrizione deve essere effettuata da un medico specialista nella disciplina, appartenente al SSN con visto di autorizzazione del Direttore Sanitario dell'Azienda ULSS od ospedaliera inviante o del dirigente medico preposto.

Una rilevazione effettuata sulle impegnative relative ai residenti dell'ULSS 20 e 22 della Regione Veneto, effettuate durante l'anno 2011, mostra numerose criticità nell'uso dell'OTI: il 69,2% delle prestazioni dove risulta la diagnosi, appartiene a indicazioni della categoria 2. Più di un quarto delle prestazioni effettuate (26,2%) risulta senza diagnosi e quelle appartenenti alla categoria 3 (2,2%), sono soprattutto a carico di specialisti odontoiatri, il cui utilizzo dell'OTI non risponde, come richiesto dalla delibera regionale a precisi protocolli sperimentali oppure a controlli e/o monitoraggi particolari per pazienti provenienti da strutture sanitarie di ricovero.

Una indagine successiva, effettuata nel primo semestre 2013, rileva ancora irregolarità per quanto riguarda la prescrizione di questa terapia in quanto solo una minoranza delle prestazioni di OTI effettuate risultava prescritta da uno specialista.

Un precedente articolo, del 2008² aveva valutato le evidenze a supporto delle principali indicazioni per cui è proposta l'OTI. A distanza di 5 anni, riteniamo possa essere d'interesse aggiornare l'informazione sulle eventuali nuove evidenze a supporto delle indicazioni all'OTI che risultano tuttora più frequenti nell'ULSS 20 e 22 di Verona.

Ulcere diabetiche

L'uso dell'OTI nel trattamento delle ulcere del piede diabetico è una delle indicazioni sulla quale sembra esserci un buon numero di studi clinici, randomizzati e non, sui quali sono state effettuate numerose revisioni sistematiche, metanalisi e HTA, delle quali abbiamo selezionato quelle successive al 2010³⁻⁶.

L'HTA del 2010 svolto dal CADTH canadese riscontra l'efficacia clinica dell'OTI, attraverso una revisione degli HTA, revisioni sistematiche ed RCT disponibili sull'uso aggiuntivo dell'OTI nel trattamento del piede diabetico. Il documento conclude che l'uso aggiuntivo dell'OTI è clinicamente utile e costo-efficace su questi pazienti, in particolare perché riduce il numero di amputazioni maggiori³.

Una revisione sistematica Cochrane del 2012, che ha incluso 8 studi clinici randomizzati in pazienti diabetici, documenta un aumento della velocità di guarigione dell'ulcera con l'uso dell'OTI alle 6 settimane ma questo beneficio sembra scomparire dopo un anno dal trattamento, inoltre non si sono osservate differenze statisticamente significative nel tasso di amputazioni maggiori tra i gruppi di pazienti trattati con OTI e quelli non trattati⁴.

Un HTA effettuato dal Centro di HTA della regione svedese di Vastra-Gotaland nel 2012, basato su 9 studi (5 randomizzati e 4 non), riporta per l'OTI un raddoppio della velocità di guarigione delle ulcere del piede diabetico e una diminuzione della misura dell'ulcera rispetto al trattamento convenzionale. La qualità delle evidenze a supporto di questa indicazione, secondo il sistema GRADE è considerata di modesta entità⁵.

La revisione sistematica e metanalisi più recente, del 2013, che include 13 studi, 7 dei quali RCT, conferma il miglioramento associato all'uso dell'OTI nel piede diabetico in termini di aumento del tasso di guarigione

con l'uso aggiuntivo dell'OTI e una diminuzione del tasso di amputazioni maggiori⁶. Tuttavia, a differenza della revisione Cochrane, che ha unicamente considerato RCT, in quella del 2013 sono stati accorpati sia RCT che studi osservazionali. I vantaggi nell'efficacia dell'OTI come trattamento aggiuntivo nella guarigione delle lesioni e nelle amputazioni maggiori sembrerebbe dunque dovuto ai risultati degli studi osservazionali, il che limita l'attendibilità dei risultati.

Da queste revisioni si evince tuttavia un ruolo dell'OTI nel trattamento delle lesioni ulcerose del piede diabetico, seppur basato su evidenze di modesta qualità che renderebbero opportuno l'avviamento di studi clinici rigorosi e adeguatamente dimensionati in grado di confermare l'efficacia dell'OTI come trattamento aggiuntivo del piede diabetico. A questo proposito, risulta uno studio in corso⁷ e due studi completati ma dei quali non si dispone attualmente dei risultati. A differenza di quanto riportato per le lesioni sul piede diabetico, l'OTI non si è dimostrata efficace nel migliorare le ferite acute di origine chirurgica o traumatica e le scarse evidenze disponibili risultano a forte rischio di bias⁸.

Sull'efficacia dell'OTI come terapia aggiuntiva nel trattamento del piede diabetico sembrano esserci risultati complessivamente incoraggianti. L'attuale classificazione delle indicazioni per le quali è necessaria l'OTI, vigente nella Regione Veneto, non include formalmente in alcuna delle e3 categorie questa indicazione. A differenza delle altre indicazioni valutate in questo articolo, questa potrebbe essere inquadrata tra le indicazioni considerate nella categoria II.

Algodistrofia

Termine sinonimo di "sindrome algodistrofica di Sudeck o "complex regional pain syndrome" (CRPS). Si tratta di una serie di condizioni disabilitanti caratterizzate da dolore associato ad anomalie sensoriali, vasomotorie, autonomiche, dermiche e ossee in un arto. Normalmente sorge dopo un trauma, ma l'intensità dei sintomi è sproporzionata rispetto l'entità del trauma. In un 10% dei casi non c'è addirittura alcun trauma oppure questo è stato di lieve entità⁹.

Nella CRPS di tipo II è identificabile una lesione nel nervo, a differenza di quella di tipo I conosciuta prima come distrofia simpatica riflessa (RSD)¹⁰. La diagnosi si basa sull'anamnesi, l'esame clinico e l'esclusione di cause alternative. Esistono vari criteri diagnostici tra cui il più consensuale sembra essere il criterio diagnostico *Budapest* la cui specificità è di 0,69⁹.

Sono stati testati un gran numero di trattamenti: farmacologici, chirurgici, riabilitativi e di altro tipo,

tuttavia, l'incertezza sulla causa patofisiologica sottostante rende ancora più difficile l'individuazione di un trattamento efficace.

Per quanto riguarda l'efficacia dell'OTI sul CRPS, due revisioni sistematiche del 2006¹¹ e del 2008¹², che valutavano le varie indicazioni dell'OTI, hanno incluso per le sindromi dolorose gli stessi due studi, uno in pazienti con CRPS e l'altro in pazienti con fibromialgia concludendo entrambe che i dati sono insufficienti per poter raccomandare un uso sistematico dell'OTI come complemento alle cure standard del dolore.

Una recente revisione sistematica⁹ che ha preso in considerazione tutti gli studi clinici randomizzati e controllati effettuati su questa condizione e pubblicati dall'anno 2000 al 2012 non riporta l'OTI tra le terapie in atto poiché l'unico studio¹³ su questa condizione non era randomizzato e non ne risultavano altri.

Per quanto riguarda l'area sperimentale, sulla base di dati americani del Clinical trials gov, che registra i vari studi in corso in tutto il mondo e anche quelli effettuati negli ultimi anni, risultano 95 studi in corso oppure già effettuati sulle varie indicazioni dell'OTI, nessuno dei quali su questa indicazione¹⁴.

In base alle attuali evidenze, rimane invariata la conclusione precedente² in quanto i dati disponibili sono insufficienti per raccomandare l'uso sistematico dell'OTI nella sindrome dolorosa complessa e, al momento, non sembra esserci un investimento sulla sperimentazione in questo campo. Quindi, la classificazione in categoria 2 (indicazioni per le quali l'OTI è di sicuro vantaggio, da sola o associata a altre terapie mediche e chirurgiche) sarebbe da rivedere.

Osteonecrosi della testa del femore

L'osteonecrosi della testa del femore è una patologia comune in ortopedia che si riscontra soprattutto in pazienti relativamente giovani. L'eziologia sembra essere multifattoriale: uso di steroidi, abuso di alcool, eventi traumatici, danni vascolari oppure idiopatica. Il trattamento dipende dallo stadio della lesione e della sua localizzazione. Negli stadi iniziali esistono vari trattamenti non chirurgici indirizzati a preservare l'osso, tra queste si trova l'OTI, tuttavia l'efficacia di questa terapia sembra inconsistente e poco prevedibile¹⁵. Negli stadi più evoluti della malattia il trattamento di elezione è chirurgico. L'artroplastica totale è indicata quando la malattia è progredita.

Una revisione intrapresa nel 2007 dall'Institute for quality and Efficiency in Health Care tedesco (IQWiG)¹⁶ aveva come obiettivo valutare l'efficacia dell'OTI come terapia aggiuntiva al trattamento convenzionale dell'osteonecrosi idiopatica della testa

femorale. Su questa condizione, era stato individuato un unico studio non randomizzato su 44 pazienti adulti, e per le grosse limitazioni metodologiche questo era stato escluso dalla valutazione. Nelle conclusioni si riporta che, a livello mondiale, esistono dati pubblicati sull'OTI in questa condizione solamente su circa 100-200 pazienti. L'assenza di studi rilevanti fa sì che l'uso diffuso di questa terapia fuori dal contesto sperimentale non sia giustificato poiché non ci sono evidenze di un beneficio reale con questo trattamento¹⁶.

Successivamente, solo due pubblicazioni hanno valutato l'OTI nella necrosi della testa femorale, la prima¹⁷ su 68 pazienti ai quali è stato somministrato un trattamento di onde di urto e alendronato con o senza l'aggiunta di 20 sessioni di OTI. Dopo un follow up di 2 anni l'aggiunta di OTI non sembra aver modificato gli esiti rispetto al gruppo non trattato.

La seconda pubblicazione¹⁸ ha valutato l'efficacia di 30 sessioni di OTI rispetto alla somministrazione per 6 settimane di aria iperbarica (gruppo di controllo), su 20 pazienti con osteonecrosi idiopatica della testa del femore. Dopo 30 sessioni il dolore e la mobilità dell'arto erano significativamente migliorate nel gruppo trattato con OTI. Dopo 6 settimane, lo studio diventava osservazionale poiché tutti i pazienti continuavano il trattamento con OTI (90 sessioni in 12 mesi). Dopo 7 anni i 17 pazienti che hanno completato lo studio sembrano riportare un dolore minimale senza limitazioni alla attività quotidiana e senza richiedere artroplastia. L'assenza di un gruppo di controllo oltre le 6 settimane e il limitato numero di pazienti rendono inattendibili i risultati di questo studio.

Non risultano studi in corso o completati recentemente su Clinical trials.gov¹⁹. Quindi, le conclusioni precedenti¹⁶ risultano ancora valide: l'uso diffuso di questa terapia fuori dal contesto sperimentale non è giustificato poiché non ci sono evidenze di un beneficio reale con questo trattamento.

Parodontopatie

Si conosce come parodontopatia l'infiammazione e perdita del tessuto connettivo che supporta e sorregge i denti e che può coinvolgere qualsiasi parte del periodonto. La causa principale è la placca batterica che, se non viene adeguatamente rimossa, diventa "tartaro" e può causare gengivite che a sua volta può evolversi in periodontite con ritrazione delle gengive e formazione di spazi o "tasche". Quando l'infezione sottogengivale evolve lede l'osso e il tessuto connettivo e provoca la perdita dei denti. La periodontite può avere una forma cronica e anche una forma acuta o aggressiva che può comparire in età giovanile.

Tra i fattori di rischio per sviluppare periodontite il tabagismo, i cambiamenti ormonali nelle donne e una

predisposizione genetica. La periodontite può essere causa secondaria di alcune malattie sistemiche quale l'AIDS o il diabete di tipo I e in alcuni casi può provocare una forma rara e grave d'infezione gengivale conosciuta come malattia periodontale necrotizzante²⁰. Il trattamento prevede la rimozione del tartaro dal dente e dalla radice. Quando queste procedure non sono sufficienti, il trattamento è chirurgico per la rimozione delle tasche con infezione. Nei casi in cui c'è stata lesione ossea si fa ricorso all'innesto osseo. L'uso di antibiotici, per uso topico o sistemico può essere associato al trattamento chirurgico.

Solo due studi clinici hanno valutato il ruolo dell'OTI nel trattamento della parodontopatia grave su un ristretto numero di pazienti. Il primo, uno studio cinese pubblicato nel 2002²¹ ha randomizzato 24 pazienti divisi in 4 gruppi diversi. I gruppi sottoposti a OTI (10 sessioni giornaliere di 90 minuti avevano mostrato risultati incoraggianti in termini di inibizione della crescita batterica subgengivale, miglioramento della microcircolazione e del flusso sanguigno gengivale. Uno studio successivo²², pubblicato nel 2010 ha randomizzato 20 pazienti con periodontite grave ad un intervento odontoiatrico standard (*scaling and root planning*) oppure allo stesso intervento più 2 sessioni giornaliere di OTI di complessivamente 72 minuti per 5 giorni. I risultati a tre mesi, misurati attraverso 5 diversi parametri clinici mostrano differenze tra i due gruppi solo per 2 dei 5 parametri rilevati.

L'utilizzo dell'OTI in ambito odontoiatrico è stato anche valutato in una revisione sistematica Cochrane²³ per l'intervento d'impianti dentali in pazienti previamente irradiati per cause oncologiche (principalmente per cancro di testa-collo). Solo uno studio clinico randomizzato su 26 pazienti è stato incluso. Nei pazienti previamente irradiati per malattia neoplastica di testa-collo, l'uso dell'OTI non solo non ha dimostrato alcun vantaggio nel prevenire il fallimento dell'impianto dentale oppure la comparsa di complicanze quale la osteoradionecrosi della mascella, ma ha addirittura mostrato risultati peggiori rispetto al gruppo non trattato con OTI.

Non risultano in corso o recentemente terminati studi clinici su l'efficacia dell'OTI per questa indicazione sul registro di studi clinici Clinical trials.gov¹⁴.

L'uso dell'OTI nel trattamento delle parodontopatie dovrebbe essere limitato ad un contesto sperimentale.

Referenze bibliografiche

1. Indicazioni all'uso dell'ossigenoterapia iperbarica nella pratica clinica. Agenzia Regionale per i Servizi sanitari. Regione Piemonte. Nucleo Tecnico Health Technology Assessment. AReSS Piemonte. Aggiornato a Marzo 2009.
2. Bottazzi F et al. Una boccata di ossigeno non si nega a nessuno. Ossigenoterapia iperbarica. Dialogo sui Farmaci 2008; 5: 217-9.
3. Boudreau R, Moulton K, McGill S. Hyperbaric Oxygen Therapy for Difficult Wound Healing: Systematic Review of Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2010. www.cadth.ca/media/pdf/M0016_HBOT_L3_e.pdf (accesso del. 11.11.2013)
4. Kranke Pet al. . Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD004123. DOI:10.1002/14651858.CD004123.pub3.
5. Arnell P et al . Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers and late radiation tissue injuries of the pelvis. Göteborg: Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centre; 2012. HTA-rapport 2012: 44.
6. Liu R et al. Systematic review of the effectiveness of hyperbaric oxygenation therapy in the management of chronic diabetic foot ulcers. Mayo Clinic Proc 2013; 88:166-75.
7. O'Reilly D et al.. A prospective, double-blind, randomized, controlled clinical trial comparing standard wound care with adjunctive hyperbaric oxygen therapy (HBOT) to standard wound care only for the treatment of chronic, non-healing ulcers of the lower limb in patients with diabetes mellitus: a study protocol. Trials2011; 12: 69.
8. Eskes A et al.Hyperbaric oxygen therapy for treating acute surgical and traumatic wounds. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 10. Art. No.: CD008059. DOI: 10.1002/14651858.CD008059.pub2.
9. Cossins L et al. Treatment of complex regional pain syndrome in adults: A systematic review of randomized controlled trials published from June 2000 to february 2012. Eur J Pain 2013; 17: 158-173.
10. Perez RS et al. Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1. BMC Neurol 2010; 10: 20.
11. Raman G et al. A Horizon Scan: Uses of Hyperbaric Oxygen Therapy. Agency for Healthcare Research and Quality 2006. www.cms.hhs.gov (accesso del 19.08.2008).
12. Ritchie K et al. The clinical and cost effectiveness of hyperbaric oxygen therapy. HTA programme. HTA Systematic Review 2008. www.nhshealthquality.org (accesso del 19.08.2008).
13. Kiralp MZ et al: Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of complex regional pain syndrome. J Int Med Res 2004; 32: 258-62.
14. Clinical Trials. Gov. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=hyperbaric+oxygen+therapy&Search=Search> (accesso del 10.07.2013).
15. Babis GC et al *Osteonecrosis of the Femoral Head*. Orthopedics 2011; 34:39-48
16. Institute for Quality and Efficiency in Health Care: Scientific evaluation of the current medical evidence on hyperbaric oxygen therapy for idiopathic osteonecrosis of the femoral head in adults. Executive summary of final report N06-01D. IQWiG Reports - Commission No. N06-01D. 2007.
17. Hsu SL et al.. Cocktail therapy for femoral head necrosis of the hip. Arch Orthop Trauma Surg 2010; 130: 23-9.
18. Camporesi EM et al. Hyperbaric Oxygen Therapy in Femoral Head Necrosis. J Arthroplasty 2010; 25: Suppl. 6: 118-23.
19. Clinical Trials. Gov. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=femoral+head+necrosis+of+the+hip&pg=1>. (accesso del 10.07.2013).
20. Periodontal (gum) disease. Causes, symptoms and treatments. U.S. Department of health and Human services. National Institutes of Health. NIH Publication No. 12-1142. August 2012. <http://www.nidcr.nih.gov> (accesso del dicembre 2013).
21. Chen Tet al. Biological effects of hyperbaric oxygen on human severe periodontitis. Undersea Hyperb Med 2002; 29: 159-66.
22. Nogueira-Filho GR et al Effects of hyperbaric oxygen therapy on the treatment of severe cases of periodontitis. Undersea Hyperb Med 2010; 37: 107-14.
23. Esposito M et al.. Interventions for replacing missing teeth: hyperbaric oxygen therapy for irradiated patients who require dental implants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD003603. DOI: 10.1002/14651858.CD003603.pub2.

Autori:Dr.
A Battaglia¹Prof
A Donzelli²Dr.
L Mascitelli³1. MMG,
Verona2. Direttore
Servizio
Educazione alla
Appropriatezza
ed EBM, del
Dipartimento
Cure Primarie
dell'ASL di
Milano3. Cardiologo,
Ufficiale
Medico,
Comando
Brigata alpina
"Julia", Udine**STATINE NELL'ANZIANO**
Revisione critica della letteratura metanalitica**Abstract:**

Tre sole metanalisi (Roberts 2007, Afilalo 2008, Savarese 2013) hanno studiato negli ultimi anni l'efficacia delle statine in età geriatrica e solo le ultime due hanno arruolato esclusivamente pazienti anziani. I loro risultati, gravati da publication bias per altri outcome hanno dimostrato mancanza di efficacia delle statine su end-point fatali in prevenzione primaria ed efficacia nella riduzione del rischio di stroke in prevenzione secondaria.

Introduzione

Il rapporto rischio/efficacia associato all'utilizzo di statine in età geriatrica è tuttora poco chiaro.

L'unico trial randomizzato e controllato che ha considerato end-point non surrogati in casistiche di soli anziani è infatti lo studio PROSPER¹ che risale a dodici anni fa. Le metanalisi che in tempi successivi hanno esplorato l'efficacia delle statine nei pazienti in età geriatrica^{2, 3, 4} hanno fornito come valore aggiunto ai dati PROSPER solo i risultati aggregati riportati da analisi per sottogruppi in trial che avevano arruolato casistiche anagraficamente miste. Scopo di questo articolo è analizzare criticamente i contenuti delle tre metanalisi per stabilire quali indirizzi, riguardo le statine, possano essere adottati con ragionevole fiducia per prevenire eventi cardiovascolari e ridurre la mortalità in età geriatrica.

Le metanalisi sull'efficacia delle statine negli anziani.

La metanalisi di Roberts² riporta dati aggregati estratti da 15 RCT in doppio cieco caratterizzati da

confronti statine vs placebo in pazienti di età media ≥ 60 anni oppure da analisi per sottogruppi limitate a pazienti di età ≥ 60 anni. I **pazienti** reclutati erano nella maggior parte dei casi **ad alto o altissimo rischio cardiovascolare**. I risultati di efficacia (**tabella 1**) hanno dimensioni rilevanti, sono discretamente omogenei tra un trial e l'altro e sembrano prodotti in assenza di publication bias. In base a questi risultati e alla non significatività della differenza tra i due bracci riportata per l'incidenza di neoplasie, l'autrice conclude raccomandando di instaurare terapia con statine nei soggetti anziani a rischio di eventi cardiovascolari². Tuttavia molti trial considerati dalla metanalisi erano caratterizzati da range di età molto ampi: nella fattispecie la percentuale di pazienti con età sotto i 60 anni rappresentava infatti dal 36.5% al 51.1% delle rispettive casistiche. *Questa metanalisi non ha analizzato pertanto l'efficacia e la sicurezza delle statine negli adulti anziani, ma piuttosto l'efficacia e la sicurezza delle statine in casistiche con età media ≥ 60 anni e in alcune casistiche geriatriche.*

Tabella 1 – Risultati di efficacia riportati dalla metanalisi di Roberts²

	RR	IC95% Lower	IC 95% Upper	Eterogeneità (I ² test*)	Publication bias (Egger test**)
Mortalità totale	0.85	0.78	0.93	32.5%	0.539
Coronaropatia	0.77	0.71	0.85	4.60%	0.224
Infarto miocardico fatale e non	0.74	0.70	0.78	0.00%	0.224
Ictus fatale e non	0.76	0.65	0.90	38.6%	0.40
Cancro	1.06	0.95	1.18	39.2%	0.738

* Eterogeneità: esprime la percentuale di variabilità associata a reali differenze tra i risultati delle ricerche sottoposte a pooling. Valori di I² >75% indicano importante eterogeneità; valori inferiori a 25% indicano bassa eterogeneità

** valori di P < 0.10 esprimono publication bias⁹

La metanalisi di Afilalo³ ha invece reclutato **pazienti anziani con progressi eventi cardiovascolari**, recuperando dati non pubblicati dagli autori delle singole ricerche (9 RCT, 6 dei quali comuni alla metanalisi di Robert). La casistica di questa metanalisi è rappresentata al 100% da pazienti in età geriatrica.

I risultati di efficacia riportati dalla metanalisi (**tabella 2**) hanno dimensioni rilevanti e sono sostanzialmente omogenei tra un trial e l'altro. Gli autori non riportano tecniche rivolte a cercare publication bias, ma enfatizzano l'importanza di aver reperito in tal senso dati mai prima pubblicati. Tuttavia abbiamo dimostrato

l'esistenza di importante publication bias per i dati di mortalità per tutte le cause, per i dati di mortalità coronarica e - probabilmente- anche per l'end-point Infarto non fatale.

La metanalisi ha dimostrato peraltro con ragionevole certezza (assenza di publication bias e omogeneità nei risultati) che la somministrazione di statine nel paziente in età geriatrica è in grado di ridurre il rischio di ictus.

Gli autori commentano i risultati enfatizzando la riduzione di mortalità osservata nel paziente in età geriatrica trattato con statine, ma la presenza di grave publication bias per gli end-point fatali rende molto discutibile questa affermazione.

Tabella 2 – Risultati di efficacia riportati dalla metanalisi di Afilalo³ (solo pazienti in prevenzione secondaria)*					
	RR	IC95 % Lowe r	IC 95% Uppe r	Eterogeneità (I² test*)	Publicatio n bias (Egger test**)
Mortalità totale	0.78	0.65	0.89	0.0%	0.024
Mortalità coronarica	0.70	0.53	0.83	21.0%	0.027
Infarto non fatale	0.74	0.60	0.89	0.0%	0.068
Ictus fatale e non	0.75	0.56	0.94	0.0%	0.820

Savarese⁴ ha infine considerato solo casistiche di anziani **esenti da danni cardiovascolari**, recuperando dati non pubblicati tramite personal communication. Tuttavia (stranamente) per 3 trial su 8 non ha recuperato il dato dell'età.

Si tratta peraltro di **soggetti ad alto rischio**, con un tasso annuale di eventi nei pazienti trattati con placebo di 0,5% per morti cardiovascolari, 1,1% per infarti miocardici, 0,8% per ictus), per una durata media di follow-up di 3,5 anni, che fa stimare un tasso aggiustato a 10 anni (in modo conservativo) del 5% di casi fatali CCV, dell'11% di infarti e dell'8% di ictus. Nell'insieme, si tratta di un tasso quasi certamente maggiore del 20% di eventi cardiovascolari, indicato come soglia per l'alto rischio dal Progetto CUORE dell'ISS (che, come è noto, contegge per una sola volta il primo evento CCV incidente, si tratti di infarto, di ictus incidente o di caso fatale).

I dati della metanalisi, pur non avendo confermato l'efficacia di questi farmaci sulla mortalità generale e cardiovascolare, **risultano a sostegno di un effetto favorevole delle statine negli anziani in prevenzione primaria** almeno per il rischio d'infarto e d'ictus (tabella 3). La metanalisi è tuttavia gravata da importante publication bias per i risultati riferiti all'esito infarto, e da alta probabilità di publication bias per i risultati riferiti all'esito ictus. Anche altri particolari di questa revisione fanno pensare a una ricerca bibliografica poco accurata. Gli autori infatti riportano i risultati PROSPER solo per gli end-point

infarto e ictus, evidentemente perché il lavoro originale non riporta i dati di mortalità in prevenzione primaria¹. Tuttavia questi dati sono stati pubblicati già nel 2010 da una metanalisi dove, correttamente, l'informazione era stata recuperata attraverso personal communication⁵.

L'unico risultato certo offerto dalla metanalisi di Savarese è la dimostrazione di mancata significatività statistica per il rischio di morte da tutte le cause e di morte cardiovascolare, esiti caratterizzati da risultati omogenei e da assenza di publication bias (tabella 3). Oltretutto, negli unici due RCT espressamente disegnati per arruolare anziani (PROSPER¹, e Bruckert⁶, con età media 75,5 anni), la mortalità totale e i tumori hanno teso ad aumentare, sia pure in misura lieve e non significativa (1,08 e 1,02 rispettivamente). Gli autori attribuiscono la mancanza di efficacia delle statine sulla mortalità generale ad eccessiva brevità del follow-up (3.5 anni); tuttavia altri studi condotti su pazienti ad alto rischio dimostrano in realtà che le statine producono risultati sulla sopravvivenza già dopo un solo anno di follow-up⁷.

Tabella 3 – Risultati di efficacia riportati dalla metanalisi di Savarese⁴ (solo pazienti in prevenzione primaria)*

	RR	IC95% Lower	IC 95% Upper	Eterogeneità (I ² test*)	Publication bias (Egger test**)
Mortalità totale	0.94	0.85	1.03	0.0%	0.238
Mortalità cardiovascolare	0.90	0.68	1.19	0.0%	0.829
Infarto	0.60	0.43	0.84	64.4%	0.013
Ictus fatale e non	0.76	0.62	0.92	44.3%	0.077
Cancro	0.98	0.85	1.15	0.0%	0.700

Considerazioni sullo studio PROSPER

La letteratura sperimentale sull'efficacia delle statine in età geriatrica è povera. Gli unici trial in cui sono state espressamente arruolati solo pazienti in età geriatrica sono il già citato PROSPER¹ (unico studio di eventi dove la pravastatina era stata confrontata con il placebo e l'end-point primario era il composito 'morte coronarica + infarto non fatale + ictus') e un piccolo trial randomizzato e controllato che ha valutato l'efficacia della fluvastatina versus placebo nei confronti di un end-point surrogato⁶.

Nello studio PROSPER la tipologia dei pazienti arruolati (prevenzione primaria versus prevenzione secondaria) non è risultato un modificatore di effetto in una analisi formale degli stessi autori (= assenza di effetto sottogruppo, test for interaction p=0.19). Tuttavia gli autori hanno enfatizzato ugualmente i risultati ottenuti in questi due strati, segnalando risultati significativi sul'end-point primario solo nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari [HR= 0.78 (0.66-0.93) versus i pazienti in prevenzione primaria [HR=0.94 (0.77-1.15)].

Lo studio non aveva dimostrato efficacia per la mortalità generale nella casistica in toto [HR=0.97 (0.83-1.14)] e aveva segnalato un inquietante incremento dei casi di cancro [HR= 1.25, (1.04-1.51 p=0.02); e delle morti per cancro RR 1,28, 0,97-1,68, p=0,082]. I dati riferiti ai soli pazienti in prevenzione primaria permettono di segnalare un incremento non significativo di decessi associato all'uso della pravastatina [RR= 1.08 (0.85-1.37)]⁵. Tale trend è simile a quello calcolabile per la fluvastatina da dati secondari di Bruckert⁶.

Discussione

Le tre metanalisi considerate sono, per quanto ci risulta, le uniche finora pubblicate in cui sia stata espressamente valutata l'efficacia delle statine nei pazienti anziani.

La metanalisi di Roberts², pur in presenza di eterogeneità ma in assenza di publication bias per

questo end-point, ha dimostrato un incremento non significativo di cancro [RR= 1.06 (0.95-1.18)]. La metanalisi di Afilalo³ non riporta dati sul cancro, mentre Savarese⁴ riporta nella metanalisi di tre soli trial prossimi alla neutralità [RR= 0.98 (0.85-1.15)].

I dati di sicurezza e di efficacia riguardanti il trattamento con statine nei pazienti molto anziani (>80 anni) non sono mai stati affrontati da metanalisi di studi sperimentali ma sono stati considerati da una revisione non metanalitica di studi osservazionali e sperimentali⁸. Questi autori segnalano per la curva di mortalità generale un andamento a J rovesciato, con i valori più alti di mortalità corrispondenti a livelli di colesterolemia totale < 212 mg/dl (5.5 mmol/l). Nelle loro conclusioni gli autori dichiarano che, mentre nessun RCT ha mai dimostrato efficacia nei confronti della mortalità generale nei pazienti ultraottantenni, per quelli esenti da danni cardiovascolari, l'effetto potrebbe addirittura consistere in un incremento di mortalità⁸.

Conclusioni

In base all'analisi dei risultati delle tre metanalisi considerate^{2,3,4} e alla luce delle incertezze di metodo segnalate, si può ragionevolmente concludere che **non esistono prove convincenti sulla efficacia delle statine nei pazienti anziani in prevenzione primaria per gli end-point mortalità generale e mortalità cardiovascolare**. In prevenzione secondaria esistono invece evidenze abbastanza solide a favore di una riduzione del rischio di ictus. Altri risultati segnalati da questa letteratura per altri end-point sono poco affidabili. Quindi, in considerazione di un rapporto rischio/efficacia tuttora incerto, **raccomandiamo che la somministrazione di statine nel paziente anziano debba essere decisa caso per caso e con particolare cautela, data l'alta prevalenza di effetti collaterali in queste classi di età**⁸.

Vedi Appendice per approfondimenti

Riferimenti bibliografici

- 1-** Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB. Et al.; PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–30.
- 2-** Roberts CG, Guallar E, Rodriguez A. Efficacy and safety of statin monotherapy in older adults: a meta-analysis *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007 Aug;62(8):879-87
- 3-** Afilalo J et al. Statins for Secondary Prevention in Elderly Patients A Hierarchical Bayesian Meta-Analysis. *Am Coll Cardiol.* 2008 Jan 1;51(1):37-45
- 4-** Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease. a meta-analysis. *Am Coll Cardiol.* 2013 Aug 14. doi:pii: S0735-1097(13)03880-1. 10.1016/j.jacc.2013.07.069. [Epub ahead of print
- 5-** Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention - a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65 229 participants. *Arch Intern Med* 2010;170:1024-31.
- 6-** Bruckert E, Lièvre M, Giral P, et al. Short-term efficacy and safety of extended-release fuvastatin in a large cohort of elderly patients. *Am J Geriatr Cardiol* 2003;12:225-31.
- 7-** Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
- 8-** Petersen LK, Christensen K, Kragstrup J. Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds. *Age and Ageing* 2010;39:674–80
- 9-** Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple graphical test. *BMJ* 1997 315:629-34.

Autori:

Prof
A Donzelli¹

Prof
F Carelli²

Dott.ssa.
R Parisi³

Dr.
D Lauri⁴

Dr.
L
Mascitelli⁵

1. Direttore Servizio Educazione alla Appropriatezza ed EBM, del Dipartimento Cure Primarie dell'ASL di Milano

2. Medicina di famiglia, Università di Milano e Roma*

3. MMG*

4. MMG*

5. Cardiologo, Ufficiale Medico, Comando Brigata alpina "Julia" Udine.

*Gruppo di Lavoro Ospedali/Territ sul pPDTA per il paziente con BPCO - ASL-AA.OO./IRCC S-MG Milano

QUALE DISPOSITIVO PER L'EROGAZIONE DI TIOTROPIO? Criticità dello studio TIOSPIR: Respimat vs HandiHaler

Abstract:

Tiotropio erogato con Respimat (vs HandiHaler) è risultato associato con aumenti di mortalità in diverse metanalisi di RCT, ma non nel grande RCT TIOSPIR. Questo, però, ha escluso pazienti con cardiopatie instabili, insufficienza renale almeno moderata, asma/altre malattie polmonari, cancro che abbia richiesto terapie nell'ultimo quinquennio, condizioni frequenti nei sessantacinquenni, soprattutto se tabagisti con BPCO. Gli effetti di possibili sovradosaggi sono più probabili proprio nelle categorie escluse, in cui la sicurezza resta da dimostrare.

Premessa

Nel 2008 erano stati sollevati dubbi sulla sicurezza cardiovascolare (CV) dei farmaci anticolinergici (ipratropio e tiotropio) utilizzati nella BPCO^{1,2}. In particolare per tiotropio un'analisi dei dati aggregati di 29 studi controllati con placebo su circa 13.500 pazienti aveva evidenziato un eccesso di due casi di ictus ogni 1000 pazienti/anno trattati³.

Tuttavia una successiva valutazione della FDA, con inclusione anche dei dati del grande RCT UPLIFT⁴, aveva concluso che i dati disponibili non supportano un aumentato rischio di ictus, attacchi cardiaci o morti associati con tiotropio nei RCT in cui era erogato come polvere secca HandiHaler⁵.

Il problema è stato però risollevato per tiotropio erogato con **Respimat**, risultato associato con aumenti significativi di mortalità totale e CV anche nella dose da 5 µg, in tre diverse revisioni sistematiche con metanalisi^{6,7,8}. In particolare nella metanalisi di rete⁸ il rischio relativo (RR) con i due diversi dosaggi in commercio è stato rispettivamente 1,51 e 2,07. Il rischio era più evidente in pazienti con BPCO grave e con l'uso di dosi più elevate e saliva fino a 3,2 volte per la mortalità totale e a 8,6 volte per quella CV in pazienti con aritmie. Ciò era stato recepito nel PDTA sulla BPCO di ASL-AA.OO. e MG di Milano^{9, a}.

In seguito è stato pubblicato il grande RCT TIOSPIR¹⁰ su oltre 17 mila pazienti con BPCO grave (FEV₁ 48% del predetto), età media 65 anni, seguiti per 2,3 anni, in cui tiotropio erogato con Respimat ha

dimostrato un profilo di sicurezza e di efficacia sulle riacutizzazioni simile a quello - direttamente confrontato - erogato con HandiHaler. L'editoriale associato¹¹ si è espresso in forma più che soddisfatta: "More than just reassurance on tiotropium safety". Dunque, capitolo chiuso?

Limiti dello studio TIOSPIR

Lo studio TIOSPIR presenta per altro diversi problemi di merito, che vanno esaminati con attenzione, dato che in gioco - oltre agli interessi commerciali di chi produce il tiotropio con Respimat - ci sono quelli di salute di decine di migliaia di pazienti. Dunque, nel valutare le nuove "evidenze", vanno considerati anche i punti che seguono.

1) il RCT confronta direttamente un dispositivo che non aveva dato problemi di sicurezza in precedenti RCT (HandiHaler) con uno che ne aveva dati in tutti i confronti indiretti con HandiHaler o con altri *comparator*, con risultati coerenti in tre diverse revisioni sistematiche con metanalisi^{6,7,8}. In particolare la metanalisi MTC⁸ includeva anche un'analisi bayesiana, e concludeva che **il tiotropio con Respimat era di gran lunga il broncodilatatore con maggior rischio di provocare morte**, rispetto alle probabilità attribuibili alle diverse alternative (**Tab. 1**).

Tab. 1 - Probabilità per ciascun trattamento di essere classificato come l'intervento più rischioso per mortalità totale o cardiovascolare nella metanalisi MTC⁸

Trattamento	Mortalità totale		Mortalità cardiovascolare	
	Probabilità % di essere classificato come l'intervento a maggior rischio		Probabilità % di essere classificato come l'intervento a maggior rischio	
	Effetti fissi	Effetti casuali	Effetti fissi	Effetti casuali
Tiotropio Respim.	96,94	94,61	98,34	89,49
Tiotropio HandiH.	0,08	0,79	0,27	4,74
LABA	0,15	1,30	0,01	1,04
LABA-cortisonico	0,00	0,06	0,04	0,31
Cortisonico	2,50	2,57	0,45	3,60
Placebo	0,33	0,67	0,91	0,82

Come si vede, con entrambi i metodi di conduzione delle metanalisi (a effetti fissi o a effetti casuali) tutti gli altri broncodilatatori hanno una probabilità minima di essere i più rischiosi per la vita, Tiotropio HandiHaler l'ha appena più alta degli altri con una delle due metodiche, mentre **Tiotropio Respimat ha avuto sempre dal 90% al 98% circa delle probabilità di essere il più rischioso.**

Ora gli autori dello studio TIOSPIR attribuiscono la discrepanza di risultati al fatto che le precedenti metanalisi fossero basate su un numero di eventi molto inferiore, e inoltre fossero *post-hoc*, senza una specifica ipotesi a priori, e come tali non potevano essere considerate definitive. Ciò è vero, ma neppure TIOSPIR può essere considerato definitivo, per quanto espresso nei punti successivi.

2) Lo studio TIOSPIR costituisce un grosso passo avanti nel rassicurare sul tiotropio Respimat, ma non risponde ancora a vari interrogativi. Il primo riguarda i criteri di esclusione.

Infatti sono stati **esclusi dal RCT pazienti con:**

- condizioni CV instabili (infarto cardiaco nei 6 mesi precedenti; ricoveri per scompenso cardiaco di classe III o IV; aritmie instabili o pericolose per la vita, che abbiano richiesto un trattamento o un cambio di terapia nei primi 12 mesi). Ndr: sono condizioni **non rare tra gli anziani con BPCO**

- insufficienza renale almeno moderata (<60 di eGFR).

Ndr: **l'8,3% della popolazione adulta è in queste condizioni**, secondo il Gruppo di Approfondimento Tecnico/GAT istituito dalla Regione Lombardia e il percorso sulla Malattia Renale Cronica che la Regione ha chiesto alle ASL di diffondere nel 2013, **ma la prevalenza negli anziani, e in anziani con BPCO, è di diverse volte maggiore**

- con abuso di farmaci o di alcol nei precedenti 12 mesi.

Ndr: non ci è nota la prevalenza di questa condizione nella comune pratica clinica tra i pazienti BPCO

- con altre significative malattie polmonari, come da protocollo¹²: **asma**, bronchiectasie clinicamente evidenti, tromboembolia polmonare e alcune altre condizioni, oltre a riacutizzazioni entro le precedenti 4 settimane, o un uso cronico di corticosteroidi > di 10 mg equivalenti di prednisone/die. Ndr: tra pazienti con BPCO la prevalenza di tali condizioni non è piccola, quanto meno per asma (4,8% tra gli italiani di 65 anni – Istat 2005)

- con cancro che abbia richiesto terapia nei 5 anni precedenti. Ndr: tra gli italiani in generale la **probabilità cumulativa di una diagnosi di cancro entro gli 80 anni è di 1:2 tra i maschi e di 1:3 tra le donne**, e di regola alla diagnosi segue una terapia. Inoltre la probabilità di manifestare un tumore è verosimilmente **maggiore tra anziani tabagisti che hanno sviluppato una BPCO.**

Infine, tutte le condizioni sopra elencate si riferiscono a stati *dinamici* (ancor più in anziani con pesante storia di tabagismo), che si possono sviluppare nel corso degli

anni (anche se le dimensioni di tale fenomeno saranno state meno evidenti nel corso del TIOSPIR, che è durato solo 2,3 anni). Poiché i dati di sicurezza con Respimat documentati in TIOSPIR non si possono estendere ai portatori delle sopra indicate condizioni di esclusione dal RCT, nel mondo reale – mano a mano che queste si verificano in una coorte di trattati con Respimat – si dovrebbero in coerenza attuare frequenti spostamenti verso dispositivi e/o principi attivi con maggiore percezione o documentazione di sicurezza nelle condizioni su indicate. Ma anche l'interruzione di tiotropio pone interrogativi sulla sicurezza, dato il rapido aumento di mortalità che si è verificato nei 30 giorni successivi alla cessazione di tiotropio nel braccio sperimentale del RCT UPLIFT⁴, al termine del periodo prestabilito di somministrazione del farmaco.

E' plausibile che gli effetti avversi di un eventuale sovradosaggio da assunzione ripetuta, più verosimile con Respimat (puff) che con HandiHaler (inalazione di polvere secca da una capsula), siano presenti in misura maggiore proprio nelle numerose categorie di soggetti esclusi da TIOSPIR.

3) Inoltre i dati di sicurezza nel mondo reale (fuori dal contesto "ideale" dei RCT) possono essere meno favorevoli, per il minor grado di attenzione con cui possono essere seguiti i pazienti rispetto a un RCT, per le maggiori possibilità di errori ripetuti nella somministrazione, ecc.

4) A possibile riconferma di quanto al punto precedente, un ampio studio di coorte nella popolazione generale olandese¹⁴, senza criteri di esclusione, è tornato a mostrare un eccesso di mortalità del 30% circa tra gli utilizzatori di tiotropio con Respimat rispetto a quelli che usavano HandiHaler.

5) Per finire, TIOSPIR è certo un importante RCT in doppio cieco, ma occorre prender nota del fatto che lo sponsor unico è Boehringer-Ingelheim, produttore di tiotropio, e che, dei 12 *investigators*, 6 sono suoi dipendenti, gli altri hanno dichiarato relazioni finanziarie multiple con Boehringer-Ingelheim. Chi ha fornito il supporto statistico è un'impiegata di Boehringer-Ingelheim. Varie revisioni sistematiche hanno già mostrato le forti distorsioni a favore del prodotto sperimentale, sia nei risultati che nelle conclusioni, quando gli sponsor (e produttori del farmaco sperimentale) sono *commerciali*, rispetto a sponsor *pubblici o privati no profit*¹⁵. In metanalisi di metanalisi¹⁶ le distorsioni nelle conclusioni sono risultate ancor più accentuate quando lo sponsor commerciale era unico.

Quanto considerato, per altro, non comporta alcuna opzione a favore dei due anticolinergici appena autorizzati (glicopirronio e aclidinio), che non mostrano al momento alcun vantaggio rispetto a tiotropio, neppure su esiti *disease-oriented*, non possono vantare rilevanti esiti *patient-oriented* e mancano di dati di sicurezza non solo a lungo termine, ma anche a *medio* termine, che invece il tiotropio con HandiHaler possiede. Infine il loro costo attuale, marginalmente inferiore a quello di tiotropio, non sembra certo in grado di compensare il SSN del ben più lungo periodo di scadenza brevettuale di cui potranno usufruire.

Considerazioni conclusive

Per concludere riteniamo che una maggior cautela nello sposare le conclusioni di TIOSPIR sulla sicurezza di Respimat non farà certo mancare ai pazienti l'opzione di un anticolinergico long-acting ampiamente collaudato, dato che è comunque disponibile il tiotropio anche con HandiHaler (il costo di entrambi è al momento 618 €/anno).

La spinta alla commercializzazione del nuovo device sembra orientata ad allargare (tuttora senza prove convincenti su esiti *patient oriented*) la platea degli assuntori, ricercando anche nuove indicazioni d'uso, come nei soggetti paucisintomatici con BPCO lievi e negli asmatici (importanti quotidiani hanno da poco rilanciato la "notizia" di due RCT dello scorso anno¹⁷ in cui si è sperimentato tiotropio in asmatici, per altro con ben poco successo).

Ma, come dirigenti del SSN, in particolare dell'ASL *acquirente*, e come Medici di famiglia responsabili della salute dei nostri pazienti, pensiamo sia corretto, alla luce delle considerazioni sopra esposte, mantenere un atteggiamento prudentiale, in attesa che tutti i dubbi relativi alla sicurezza/efficacia di Respimat siano davvero risolti. Pensiamo infatti che gli interessi di cui dobbiamo farci carico con priorità siano la salute e sicurezza degli assistiti e, a parità di queste, la sostenibilità del SSN.

Riferimenti bibliografici

1. Singh S, et al. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2008; 300:1439-50.
2. Lee TA, et al. Risk of Death Associated with Medications for Recently Diagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Intern Med* 2008; 149:380-90.
3. Food and Drug Administration. Early Communication about an Ongoing Safety Review of Tiotropium (marketed as Spiriva HandiHaler). 10-7-2008.

4. Tashkin DP, et al. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2008; 359:1543-54.
5. Food and Drug Administration. Follow-Up to the October 2008 Updated Early Communication about an Ongoing Safety Review of Tiotropium (marketed as Spiriva HandiHaler). 1-14-2010.
6. Singh S, et al. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with COPD: systematic review and meta-analysis of RCTs. *BMJ* 2011; 342:d3215.
7. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 7. Art. No.: CD009285. DOI: 10.1002/14651858.CD009285.pub2.
8. Dong Y-H et al. Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax* 2013;68:48-56.
9. Percorso Preventivo-Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale (pPDTA) Ospedale-Territorio dell'ASL di Milano, vedi www.asl.milano.it → Aree riservate → Agor@sl, chiedendo di accedervi come da istruzioni riportate.
10. Wise RA, et al. Tiotropium Respimat Inhaler and the Risk of Death in COPD. *N.Engl J Med* 2013;369:1491-1501.
11. Jenkins CR. More than just reassurance on tiotropium safety. *N Engl J Med* 2013;369:1555-6.
12. Wise RA, et al. The Tiotropium Safety and Performance in Respimat® Trial (TIOSPIR®), a large scale, randomized, controlled, parallel-group trial-design and rationale. *Resp Res* 2013, 14:40.
13. Tashkin DP et al. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
14. Verhamme KMC, et al. Use of tiotropium Respimat Soft Mist Inhaler versus HandiHaler and mortality in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013;42:606-15.
15. Bero L et al. Factors Associated with Findings of Published Trials of Drug-Drug Comparisons: Why Some Statins Appear More Efficacious than Others. *PLoS Medicine* 2007; 4:e184.
16. Yank V et al. Research Financial ties and concordance between results and conclusions in meta-analyses: retrospective cohort study. *BMJ* 2007; 335:1202.
17. Kerstjens HAM, et al. Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combinati. *367;1198-207.*

a. L'ASL di Milano ha coordinato nel 2012-'13 un apposito Gruppo di lavoro Ospedali/Territorio, per redigere un percorso **Preventivo-Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale** (pPDTA) per il paziente con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO). Secondo una metodologia utilizzata nell'elaborazione dei diversi pPDTA aziendali e consolidata negli anni, hanno partecipato al Gruppo di lavoro specialisti pneumologi inviati dalle Aziende Ospedaliere e IRCCS presenti sul territorio dell'ASL, MMG nominati dalle rispettive OO.SS. provinciali e dirigenti medici del Dipartimento Cure Primarie dell'ASL. In merito all'uso di tiotropio e a possibili effetti avversi associati, dopo un vivace dibattito il pPDTA ha riportato quanto espresso in premessa.

NOVITÀ SULLE REAZIONI AVVERSE

Autore:

Dott.ssa.
MR
Luppino¹

1.
Farmacista
ULSS 20,
Verona.

AUMENTO DEL RISCHIO DI SANGUINAMENTO

Dabigatran

Pradaxa[®]/BOEINGHER INGELHEIM

Antitrombotici

Classe A PHT

Sul n. 5 di *InfoFarma* è stato riportata l'analisi effettuata dall'*Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) delle segnalazioni di emorragie gravi correlate a dabigatran e a rivaroxaban rispetto al warfarin (vedi *InfoFarma* n. 5, pag. 19). Per completezza, si ritiene opportuno riportare anche gli esiti, resi noti nel Novembre del 2012, della revisione della FDA in merito alla frequenza di emorragie gastrointestinali e intracraniche nei nuovi utilizzatori di dabigatran e di warfarin¹. Le evidenze valutate dalla revisione della FDA provenivano da dati assicurativi e dai dati amministrativi del Mini-Sentinel, un progetto pilota incluso in un più ampio sistema di farmacovigilanza attiva, il Sentinel Initiative, sponsorizzato dalla FDA¹. Mediante l'interrogazione del database del Mini-Sentinel, le diagnosi di sanguinamenti gastrointestinali ed intracranici sono state associate al nuovo utilizzo di dabigatran o di warfarin in pazienti con diagnosi di fibrillazione atriale, durante il periodo di riferimento Ottobre 2010 (autorizzazione di dabigatran in USA)²- Dicembre 2011. I risultati dell'analisi hanno mostrato che la frequenza di sanguinamento gastrointestinale ed intracranico correlata al nuovo uso di dabigatran non appariva più elevata rispetto a quella osservata per il nuovo impiego di warfarin¹. In particolare, quando sono state considerate insieme le emorragie gastrointestinali ed intracraniche, la loro frequenza è risultata da 1,8 a 2,6 volte maggiore tra i nuovi utilizzatori di warfarin rispetto a quella osservata con dabigatran¹. Considerando separatamente la frequenza di sanguinamenti gastrointestinali ed intracranici, sono stati rilevati valori più elevati con il nuovo utilizzo di warfarin rispetto a dabigatran (rispettivamente di 1,6-2,2 volte e di 2,1-3 volte più alta)¹. Tuttavia, come dichiarato dalla FDA stessa, l'analisi del Mini-Sentinel presenta dei limiti come il mancato aggiustamento dei risultati in funzione di fattori di confondimento (possibili differenze nei fattori di rischio delle popolazioni utilizzatrici dei due farmaci, per esempio l'età o la presenza di patologie concomitanti) e la non approfondita revisione dei record clinici che non consentirebbe di confermare con assoluta certezza le diagnosi di emorragia gastrointestinale e intracranica e di fibrillazione atriale^{1,2}. Nonostante queste considerazioni sulle limitazioni intrinseche all'analisi del Mini-Sentinel, l'Agenzia prende una chiara posizione sulla valutazione dell'incremento delle

segnalazioni di sanguinamenti gravi, anche fatali, osservate subito dopo la commercializzazione di dabigatran (vedi *Dialogo sui Farmaci*, n. 6/2011, pag. 256).

La FDA ha dichiarato, infatti, che l'ingente numero di segnalazioni associate a dabigatran nel primo periodo post-marketing sia un "tipico esempio di stimolazione della segnalazione" dovuta probabilmente al clima di allerta generato dalla pubblicazione di case report e di comunicazioni sulla sicurezza pubblicate fuori dagli USA² (vedi *Dialogo sui Farmaci*, n. 6/2011, pag. 256 e n. 3/2012, pag. 142).

1. FDA, November 2012. Update on the risk for serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa (dabigatran). www.fda.gov (accesso del 09.12.2013).

2. Southworth MR et al. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368: 1272-74.

INEFFICACIA NELLE DONNE CON PESO >80 Kg

Levonorgestrel
Contraccettivi d'emergenzaNorlevo[®]/FARMA 1000 SRL

Classe C

Mediante un comunicato stampa molto sintetico, l'AIFA ha reso noto che l'efficacia del contraccettivo di emergenza a base di levonorgestrel (Norlevo[®]) che va assunto entro 72 ore da un rapporto sessuale non protetto o in caso di mancato funzionamento di un sistema anticoncezionale, potrebbe essere ridotta nelle donne con peso corporeo ≥ 75 kg e addirittura annullata nelle donne con peso >80 kg¹. Tali evidenze provengono da studi clinici dei quali non si fornisce alcun particolare. L'AIFA evidenzia le alternative terapeutiche disponibili che consistono nel dispositivo intrauterino (IUD) e nella somministrazione della pillola dei 5 giorni dopo da un rapporto sessuale non protetto ulipristal (Ellaone[®])¹.

1. AIFA, Domande e risposte su Norlevo, Dicembre 2013. www.agenziafarmaco.it (accesso del 09.12.2013).

SINDROME HPS E LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCALE PROGRESSIVA (PML)

Fingolimod

Gilenya®/NORVARTIS FARMA

Immunosoppressori

Classe A PHT

Lo scorso Novembre l'AIFA, con Nota Informativa Importante¹, ha reso noto che **due pazienti affetti da sclerosi multipla in trattamento con fingolimod 0,5 mg/die sono deceduti a causa dell'insorgenza della sindrome emofagocitica (HPS, Haemophagocytic syndrome)**. I pazienti assumevano il farmaco da 9 e da 15 mesi, rispettivamente¹.

La HPS, il cui esito può essere fatale quando la diagnosi ed il successivo trattamento vengono ritardati, consiste in una sindrome iperinflammatoria molto rara associata alla pre-esistenza di infezioni (primarie o da riattivazione di infezioni da virus come l'Epstein Barr), di neoplasie maligne (per esempio il linfoma) e di varie malattie autoimmuni (come il Lupus)¹. La **sintomatologia comprende febbre, astenia, epatosplenomegalia e adenopatia** che possono essere accompagnate da condizioni più gravi quali **insufficienza epatica o distress respiratorio**. L'AIFA evidenzia che attualmente non esiste un trattamento standard della HPS per la quale si sono dimostrati efficaci vari chemioterapici e che riveste molta importanza trattare l'infezione sottostante la HPS¹. Nel corso del 2012, fingolimod era stato associato anche ad un caso di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) segnalato dalla ditta produttrice stessa che aveva comunque precisato che il paziente in oggetto era stato trattato nei tre anni precedenti con natalizumab, immunosoppressore correlato più volte all'insorgenza della grave infezione cerebrale (*vedi Dialogo sui Farmaci 3/2012, pag. 143*). **Ad agosto di quest'anno, la FDA ha invece comunicato il primo caso di PML in un paziente in terapia con fingolimod da circa otto mesi mai trattato in precedenza con natalizumab²**. La diagnosi di PML è stata effettuata sulla base della sintomatologia clinica e della rilevazione del DNA del virus JC (John Cunningham) nel liquido cerebrospinale del paziente. Prima di iniziare la terapia con fingolimod, poi sospesa in seguito all'insorgenza di PML, il soggetto aveva ricevuto per un mese interferone beta-1a e azatioprina; erano inoltre stati somministrati dei cicli di corticosteroidi per via ev per parecchi mesi prima e durante la terapia con fingolimod².

*Oltre ai parametri clinici la diagnosi vede la valutazione anche di parametri di laboratorio, ossia: progressiva citopenia, livelli marcatamente elevati di ferritina sierica, ipertrigliceridemia, ipofibrinogenemia, coagulopatia, citolisi epatica, iponatriemia.

1. AIFA, Nota Informativa Importante Novembre 2013. www.agenziafarmaco.it (accesso del 09.12.2013).

2. FDA, August 2013. FDA investigating rare brain infection in patient taking Gilenya (fingolimod). www.fda.gov (accesso del 09.12.2013).

AUMENTO DEL RISCHIO DI EVENTI NEUROLOGICI

Metoclopramide

Tutte le specialità e gli equivalenti

Procinetici

Classe A, C

Ad Ottobre 2013, l'EMA ha pubblicato le conclusioni della revisione del rapporto beneficio/rischio di metoclopramide, intrapresa nel Dicembre 2011 su richiesta dell'Agenzia regolatoria francese¹, confermando sostanzialmente quanto aveva già evidenziato nel Luglio scorso². Sulla base delle evidenze analizzate (metanalisi e studi pubblicati sull'efficacia del farmaco; report di sospette reazioni avverse), **l'Agenzia europea ha confermato il rischio, già noto, di eventi di tipo neurologico potenzialmente gravi come i disordini extrapiramidali a breve termine e la discinesia tardiva**. I dati sulle segnalazioni post-marketing riportati dall'EMA provengono da una database della ditta produttrice nel quale, fino a Dicembre 2011, quasi la metà dei report era relativa a disturbi extrapiramidali (1.749 segnalazioni su un totale di 4.005), con un **tasso di segnalazione 6 volte maggiore nei bambini rispetto agli adulti^{1,2}**. Nella popolazione pediatrica, inoltre, sono state osservate la somministrazione di dosi elevate e un trattamento a lungo termine. **Per quanto riguarda la popolazione anziana è stata la discinesia tardiva ad essere riportata più frequentemente^{1,2}**. Oltre agli eventi di tipo neurologico, **l'EMA evidenzia anche il rischio di reazioni avverse cardiovascolari** (ipotensione, shock, sincope, bradicardia o blocco atrioventricolare, arresto cardiaco), definito **molto raro ed associato soprattutto alla somministrazione per via endovenosa in pazienti con preesistenti fattori di rischio cardiaci** (disturbi della conduzione cardiaca, squilibrio elettrolitico non compensato o bradicardia, co-somministrazione di farmaci noti per prolungare l'intervallo QT)^{1,2}. Sulla base di queste evidenze, **l'EMA ha raccomandato delle restrizioni relative alle indicazioni terapeutiche, alla dose giornaliera da utilizzare e alla durata del trattamento**. Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, la controindicazione d'uso del farmaco al di sotto di 1 anno di età stabilita dall'EMA^{1,2} appare meno restrittiva di quanto vigente **in Italia dal 2004 quando il Ministero della Salute ha controindicato l'uso di metoclopramide al di sotto dei 16 anni di età proprio sulla base di una revisione sugli eventi avversi di tipo neurologico** condotta in

collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (*Dialogo sui farmaci* 2/2004, pag. 91). **Nella popolazione adulta, la dose massima consentita è di 30 mg/die e la terapia deve essere a breve termine (fino a 5 giorni). Le dosi per via endovenosa devono essere somministrate lentamente in bolo per almeno 3 minuti** per ridurre il rischio di eventi avversi^{1,2}. Il farmaco, inoltre, continua ad essere indicato per la prevenzione di nausea e vomito post-operatori, indotti da chemioterapia o radioterapia e per il trattamento sintomatico di nausea e vomito inclusi i casi associati ad emicrania acuta ma **non più in condizioni croniche come gastroparesi, dispepsia e malattia da reflusso gastroesofageo né come coadiuvante nelle procedure chirurgiche e radiologiche**^{1,2}.

1. EMA, Press release 25 October 2013. European Medicines Agency confirms changes to the use of metoclopramide. www.ema.europa.eu (accesso del 09.12.2013).

2. EMA, Press release 26 July 2013. European Medicines Agency recommends to the use of metoclopramide. Changes aim mainly to reduce the risk of neurological side effects. www.ema.europa.eu (accesso del 09.12.2013).

RIATTIVAZIONE DELL'INFEZIONE DA VIRUS DELL'EPATITE B (HBV)

Autori:

Dr.

U Gallo¹

Dott.ssa

AM

Grion²

1. 2.

Dipartimento
Interaziendale
Assistenza
Farmaceutica
ULSS 16,
Padova

Rituximab Anticorpi monoclonali

Mabthera®/ROCHE
Classe H

Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico umano/murino che, a seguito del legame con l'antigene CD20 presente sulla superficie dei linfociti B, determina l'attivazione di diverse funzioni effettrici del sistema immunitario (es. sistema del complemento, cellule NK) con conseguente lisi dei linfociti stessi.

Rituximab è registrato in Italia per il trattamento del linfoma non-Hodgkin (LNH), della leucemia linfatica cronica (LLC) e dell'artrite reumatoide.

Sulla base del meccanismo d'azione di rituximab e della conoscenza che le cellule B svolgono un ruolo importante nel mantenimento di un'efficiente risposta immunitaria, è risaputo da tempo che i pazienti in trattamento con questo farmaco possono incorrere in un incremento del rischio di infezioni di diversa etiologia¹.

Per quanto riguarda il virus dell'epatite B (HBV), una recente analisi delle segnalazioni provenienti dal programma di farmacovigilanza della Roche ha evidenziato **una riattivazione virale** sia in soggetti positivi all'antigene di superficie dell'epatite B

(HBsAg+) sia in soggetti negativi all'antigene di superficie ma positivi all'anticorpo anti-core (HBsAg-/HBcAb+). È stato inoltre accertato che tale rischio aumentava considerevolmente quando rituximab veniva associato con altri farmaci immunosoppressori quali steroidi o chemioterapici. In particolare, il rischio di riattivazione è stato stimato essere raro (1‰-0,1‰) quando rituximab veniva usato per indicazioni emato-oncologiche e molto raro (<0,1‰) quando il farmaco veniva impiegato per il trattamento di patologie autoimmunitarie².

Una successiva analisi dei dati presenti nel sistema AERS (*Adverse Event Reporting System*) dell'FDA ha evidenziato che, nel periodo novembre 1997-agosto 2012, sono stati registrati 106 casi di epatite fatale da HBV correlate all'uso di Rituximab. In 31 casi vi erano dati sufficienti per affermare una riattivazione del virus e, in 19 di questi, i pazienti prima del trattamento avevano marcatori sierologici positivi per la presenza di anticorpi anti-core HBcAb ma non per l'antigene HBsAg. Sulla base di tali dati, nel mese di Settembre 2013, l'FDA ha emanato un "Boxed Warning" contenente specifiche raccomandazioni per la riduzione del rischio di riattivazione da HBV in soggetti candidabili al trattamento con Rituximab³.

Successivamente numerose Agenzie internazionali, compresa AIFA, hanno diffuso tali disposizioni a tutti i propri operatori sanitari⁴.

Le diverse raccomandazioni, espresse dalle succitate Agenzie per la riduzione del rischio, possono essere così sintetizzate:

- **Prevenzione:** prima di iniziare il trattamento con rituximab, è necessario eseguire per **tutti i pazienti** lo screening per la ricerca del virus HBV. Tale ricerca deve essere effettuata attraverso l'indagine sierologica dell'HBsAg e degli anticorpi anti-core anti-HBc.
- **Pazienti HBV positivi:** ciascun paziente con sierologia HBV positiva **deve consultare un epatologo prima dell'inizio del trattamento con rituximab**. Nel corso della terapia questi pazienti devono essere monitorati e gestiti per prevenire la riattivazione virale. Tale evento si manifesta con un rapido incremento dei livelli sierici di DNA virale o la rilevazione dell'HBsAg in soggetti negativi per tale antigene ma positivi per gli anticorpi anti-core. A questo proposito si precisa che sono stati riportati casi di riattivazione dell'HBV nel corso di 12 mesi successivi la sospensione della terapia con rituximab. Infatti, dopo l'interruzione del trattamento con agenti immunosoppressori, la funzionalità del sistema immunitario viene ripristinata con conseguente distruzione degli

epatociti infettati dal virus da parte delle cellule immunocompetenti⁵. Pertanto, **i portatori di HBV e i pazienti con una anamnesi positiva per epatite B devono essere attentamente monitorati sia per gli aspetti clinici sia per i parametri di laboratorio di attivazione dell'infezione HBV durante, e per alcuni mesi dopo, la terapia con rituximab.**

- *Pazienti che sviluppano riattivazione virale in corso di terapia:* in questi casi la terapia con rituximab **deve essere interrotta** ed, eventualmente, deve essere intrapreso un adeguato trattamento antivirale.

1. Gea-Banaclouche JC. Rituximab-associated infections. *Semin Hematol* 2010; 47:187-98.
2. Genentech. Rituximab: label update in the screening for epatiti B infection and management of hepatitis B reactivation. www.gene.com (accesso del 07/12/2013).
3. FDA Drug Safety Communication: Boxed Warning and new recommendations to decrease risk of hepatitis B reactivation with the immune-suppressing and anti-cancer drugs ofatumumab and rituximab. www.fda.gov (accesso del 07/12/2013).
4. Mabthera (rituximab): screening del virus dell'epatite B prima del trattamento. www.agenziafarmaco.gov.it (accesso del 07/12/2013).
5. Torres HA, Davila M. Reactivation of epatitis B virus and epatitis C virus in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9: 156-66.

Autore:

Dott.ssa
F
Schievenin

Farmacista
ULSS 2,
Feltre

Sintesi normativa in ambito sanitario

G.U. dal 16.10.2013 al 15.12.2013 e Normativa regionale

NORMATIVA NAZIONALE

Referti medici web

E' stato pubblicato in G.U. il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri che definisce le modalità con cui le **aziende sanitarie del SSN** adottano procedure telematiche per consentire il **pagamento online delle prestazioni erogate**, nonché la **consegna, tramite modalità digitali dei referti medici**. Il Decreto non si applica alle analisi genetiche.

L'Azienda sanitaria rende disponibile all'interessato il **referto digitale o copia informatica dello stesso** mediante una o più modalità di consegna tramite: FSE, Web, posta elettronica, posta elettronica certificata o domicilio digitale, supporto elettronico.

Resta salvo il diritto dell'interessato di ottenere, anche a domicilio, copia cartacea del referto digitale senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica. L'Azienda sanitaria inoltre consente di effettuare il **pagamento online delle prestazioni erogate** adottando procedure telematiche per il controllo delle esenzioni per patologia o per reddito.

- Decreto del 08.08.2013 in G.U. n. 243 del 16.10.2013

Abolizione Piano Terapeutico ivabradina (Corlentor® e Procoralan®).

Con Determinazioni AIFA del 7 e 8 ottobre 2013 è stato **modificato il regime di rimborsabilità e di fornitura** delle specialità medicinali a base di **ivabradina** (Corlentor® e Procoralan®).

Contestualmente è stato **abolito l'obbligo di prescrizione con Piano Terapeutico (PT)**.

A partire dal 18.10.2013 ivabradina è soggetta a **ricetta medica ripetibile** e la **prescrizione a carico del SSN** può essere quindi fatta anche dal **medico di medicina generale**.

Ivabradina rimane inserita in PHT pertanto la dispensazione deve avvenire in **distribuzione diretta o distribuzione per conto** invece che attraverso la distribuzione convenzionata.

- Determinazione AIFA del 08.10.2013 in G.U. n. 244 del 17.10.2013

- Determinazione AIFA del 07.10.2013 in G.U. n. 245 del 18.10.2013

Legge 648/96

- A partire dal 06.11.2013 il medicinale **interferone gamma 1b** è **escluso** dall'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96. L'esclusione è avvenuta in seguito all'**autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale Esbriet®** (pirfenidone) indicato negli adulti per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica da lieve a moderata, con il conseguente **venir meno della condizione di mancanza di valida alternativa terapeutica per l'interferone gamma**.

- A partire dal 17.11.2013 il medicinale **misoprostolo** è **inserito** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "dilatazione della cervice uterina nell'interruzione terapeutica della gravidanza in associazione a mifepristone".

- A partire dal 06.12.2013 il medicinale **idrocortisone** è **inserito** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "trattamento della sindrome degli spasmi infantili (sindrome di West)".

- Determina del 21.10.2013 in G.U. n. 259 del 05.11.2013

- Determina del 04.11.2013 in G.U. n. 269 del 16.11.2013

- Determina del 21.11.2013 in G.U. n. 285 del 05.12.2013

Sostituibilità levotiroxina sodica

Con riferimento all'**inserimento** a novembre 2013 di **specialità medicinali a base di levotiroxina sodica nella lista di trasparenza**, l'AIFA comunica quanto segue:

"Nella maggior parte dei casi trattati un prodotto a base di levotiroxina è automaticamente sostituibile con un analogo generico, con la sola precauzione di un controllo dei valori di TSH e FT4 dopo quattro-sei settimane, e con particolare cautela nelle circostanze in cui è richiesta maggiore attenzione nel mantenere l'equilibrio tiroideo, ovvero:

- donne in gravidanza o che stiano pianificando il concepimento;
- ipotiroidismo, congenito o acquisito, in età pediatrica;
- terapia soppressiva in pazienti con pregresso carcinoma tiroideo, soprattutto se fragili o anziani;
- pazienti con ipotiroidismo centrale.

In questi pazienti l'eventuale passaggio ad una diversa formulazione richiede l'informazione del paziente e dovrebbe essere seguito dal controllo del TSH sierico (e della FT4 nell'ipotiroidismo centrale) dopo quattro-sei settimane di terapia".

- Comunicazione AIFA del 15.11.2013

(www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/comunicazione_AIFA_Levotiroxina.pdf)

Modifica Piano Terapeutico incretine/inibitori DPP-4

Con Determinazioni AIFA del 04.11.2013 e 20.11.2013 è stato **modificato il Piano Terapeutico (PT) per la prescrizione a carico del SSN delle incretine/inibitori DPP-4** impiegati per il trattamento del diabete mellito di tipo 2: exenatide, linagliptin/metformina, liraglutide, sitagliptin, sitagliptin/metformina, saxagliptin, vildagliptin, vildagliptin/metformina.

I medici specialisti dovranno compilare on-line all'indirizzo AIFA

www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio:

- una **scheda contenente i criteri di eleggibilità e i dati clinici**;

- un **PT web based da rinnovarsi semestralmente**;

- una **scheda di follow up** a 6, 12, 18, 24 mesi, obbligatoria per il rinnovo del PT.

Sul sito dell'AIFA sono disponibili le **schede cartacee** da utilizzare in tutti i casi in cui non sia temporaneamente disponibile il Registro web.

- Determine del 04.11.2013 e del 20.11.2013 in G.U. n. 270 del 18.11.2013, 271 del 19.11.2013, 272 del 20.11.2013, 279 del 28.11.2013 e 282 del 02.12.2013

Istituzione Nota AIFA 94

Con Determina del 22.11.2013 è stata istituita la nuova **Nota AIFA 94** per la prescrizione di **N3 PUFA** (con contenuto di EPA+DHA Esteri Etilici 85% minimo pari a 850 mg/g).

La prescrizione di N3 PUFA è a carico del SSN solo se rispondente a una delle seguente condizioni:

- **ricovero per sindrome coronarica acuta con o senza innalzamento del tratto ST** (SCA-STE, SCA-NSTE);

- **sofferta sindrome coronarica acuta con o senza innalzamento del tratto ST** (SCA-STE, SCA-NSTE) **nei precedenti 90 giorni**.

Nei pazienti con SCA-STE è necessaria la presenza di:

- sopraslivellamento del tratto ST di almeno 0,1 mV in almeno due derivazioni contigue o blocco di branca sinistra di recente (< 24 ore) insorgenza;

- alterazioni di biomarcatori indicativi di danno miocardico.

Nei pazienti con SCA-NSTE è necessaria la presenza di alterazioni di biomarcatori indicativi di danno miocardico.

La durata del ciclo di trattamento rimborsabile è di:

- **12 mesi** nei pazienti con **frazione di eiezione** alla dimissione ospedaliera **>40%**;

- **18 mesi** nei pazienti con **frazione di eiezione <40%** alla dimissione ospedaliera.

Si ricorda che **gli N3 PUFA sono prescrivibili a carico del SSN anche per le seguenti condizioni previste dalla Nota AIFA 13**:

- iperlipidemia familiare combinata come trattamento di II livello;

- iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie come trattamento di I livello (oltre ai fibrati) e II livello (in associazione ai fibrati);

- iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) moderata e grave con livelli di trigliceridi ≥ 500 mg/dl.

- Determina del 22.11.2013 in G.U. n. 285 del 05.12.2013

Modifica modalità di distribuzione teriparatide (Forsteo®)

La Determinazione AIFA del 21.11.2013 ha modificato la modalità di distribuzione del medicinale **teriparatide (Forsteo®)**, **inserendolo nuovamente in PHT**.

A partire dal 06.12.2013 il farmaco deve pertanto essere erogato in **distribuzione diretta o distribuzione per conto** invece che attraverso la distribuzione convenzionata.

La prescrizione, soggetta a **diagnosi e Piano Terapeutico** da parte dei Centri Autorizzati, deve avvenire nel rispetto della **Nota AIFA 79**.

- Determinazione del 21.11.2013 in G.U. n. 285 del 05.12.2013

NORMATIVA REGIONALE

Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)

Con Decreto n. 75 del 25.07.2013 sono state approvate le **"Linee di indirizzo per l'impiego dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) nella Regione Veneto"** e individuati i **Centri Regionali autorizzati** alla prescrizione del farmaco Pradaxa® (dabigatran).

Con il Decreto il Segretario Regionale per la Sanità ha inoltre:

- incaricato i Direttori Generali di ogni Azienda ULSS, Azienda Ospedaliera e IRCSS, di istituire, entro 30 giorni, un **team aziendale multidisciplinare per ottimizzare la gestione del paziente in terapia con i NAO**, nominando un coordinatore preferibilmente cardiologo o internista;

- stabilito che **copia dei Piani Terapeutici** dovranno essere inviati al **Servizio Farmaceutico Territoriale dell'Azienda ULSS di residenza del paziente**;

- stabilito che la **dispensazione di Pradaxa®** avverrà in regime di **distribuzione diretta o distribuzione per conto** in alternativa alla distribuzione convenzionata.

In seguito poi **all'estensione di indicazioni di Xarelto® (rivaroxaban)** per le indicazioni:

- prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio, come insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età \geq

75 anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio;

- trattamento della TVP e prevenzione della TVP recidivante e dell'EP dopo TVP acuta nell'adulto;

il Servizio Farmaceutico Regionale ha prodotto una Nota che sottolinea quanto segue: per quanto riguarda l'utilizzo di **Xarelto® per l'indicazione cardiologica, il PT web based potrà essere redatto esclusivamente dai Centri individuati con Decreto n. 75 del 25.07.2013** ovvero dai Centri autorizzati alla prescrizione del farmaco Pradaxa®.

Infine, avendo l'AIFA individuato tra gli **specialisti autorizzati alla prescrizione di Xarelto®** anche **l'ortopedico e l'angiologo**, oltre a quelli in comune con l'indicazione cardiologica, il Servizio Farmaceutico Regionale, dopo aver consultato la CTRF, con Nota successiva ha comunicato che per quanto riguarda l'indicazione relativa al trattamento della trombosi venosa profonda e prevenzione delle recidive, **l'autorizzazione dei Centri avverrà in seguito a presentazione da parte delle Aziende ULSS di richiesta motivata** che doveva essere inviata entro il 22 novembre us.

Per quanto riguarda le modalità di distribuzione dei NAO è importante sottolineare che:

- **Pradaxa® (dabigatran) 150 mg e Xarelto® (rivaroxaban) 15 e 20 mg** possono essere erogati attraverso la distribuzione per conto o la distribuzione diretta, invece che attraverso la distribuzione convenzionata;
- **Pradaxa® (dabigatran) 75 e 110 mg e Xarelto® (rivaroxaban) 10 mg** possono essere erogati esclusivamente attraverso la distribuzione per conto o la distribuzione diretta, salvo casi eccezionali che

devono essere concordati e comunicati per iscritto al Servizio Farmaceutico di competenza.

- Nota del Servizio Farmaceutico Regionale prot. 257621 del 17.06.2013
- Decreto del Segretario Regionale per la Sanità n. 75 del 25.07.2013
- Nota del Servizio Farmaceutico Regionale prot. 420138 del 03.10.2013
- Nota del Servizio Farmaceutico Regionale prot. 487601 del 11.11.2013
- Nota del Servizio Farmaceutico Regionale prot. 522557 del 29.11.2013

Istituzione gruppo di lavoro per la definizione di percorsi diagnostico-terapeutici riferiti al paziente celiaco

Con Decreto del Segretario Regionale per la Sanità n. 121 del 15.10.2013 è stato istituito un **gruppo di lavoro multidisciplinare** a carattere prevalentemente scientifico, **finalizzato alla definizione di linee guida e percorsi diagnostico-terapeutici per la diagnosi/gestione del paziente affetto da morbo celiaco** uniforme su tutto il territorio regionale. Il Decreto sopprime il tavolo di lavoro istituito con DDR n. 52/2012 i cui compiti in materia di celiachia sono stati del tutto assolti.

Decreto n. 121 del 15.10.2013 in Bur n. 93 del 05.11.2013

MIRABEGRON

G04BD12 Urologici, spasmolitici urinari
BETMIGA® Astellas Pharma Europe B.V.
 30 cpr 25 mg RP: €68,29 ; 30 cpr 50 mg RP: €68,29
Classificazione: Classe C; ricetta non ripetibile
Data dell'autorizzazione europea: (procedura centralizzata): **febbraio 2012**. Data AIC 07/05/2013

Indicazione Trattamento sintomatico dell'urgenza, aumentata frequenza della minzione e/o incontinenza da urgenza che può verificarsi in pazienti adulti con sindrome della vescica iperattiva (overactive bladder - OAB).

Posologia e modalità di somministrazione La dose raccomandata negli adulti compresi i pazienti anziani è di 50 mg una volta al giorno assunta con o senza cibo. La compressa deve essere assunta una volta al giorno, con liquidi, ingerita intera e non deve essere masticata, divisa o spezzata. Il dosaggio viene ridotto a 25 mg al giorno in caso di grave compromissione renale, di compromissione epatica moderata e con l'uso di potenti inibitori di CYP3A4 associato a compromissione renale lieve e moderata o compromissione epatica lieve.

IL NOSTRO GIUDIZIO

Nel trattamento della vescica iperattiva, Mirabegron presenta una modesta efficacia rispetto a placebo. Il profilo di sicurezza non è ancora ben definito. Il suo uso andrebbe limitato ai pazienti che non tollerano o che non rispondono ai farmaci anticolinergici.

Background

La sindrome della vescica iperattiva (overactive bladder, OAB) è definita come la presenza di urgenza urinaria con aumento della frequenza di minzione e nicturia, con o senza incontinenza, in assenza di infezioni urinarie o altre patologie¹. La prevalenza di questa sindrome è piuttosto elevata e va dal 12 al 22 % in Europa²; inoltre l'incidenza e la gravità dei sintomi aumentano con l'età. Si pensa che i sintomi della OAB siano causati da contrazioni involontarie del muscolo destruttore nella parete vescicale durante la fase di riempimento nel ciclo della minzione. E' stato ipotizzato che queste contrazioni siano mediate dalla stimolazione dell'acetilcolina sui recettori muscarinici M3 nella vescica e perciò questo fornisce la base razionale dell'utilizzo dei farmaci antimuscarinici nel trattamento di questa sindrome³. L'Associazione Urologica Americana suggerisce in prima istanza il trattamento con interventi comportamentali volti al miglioramento dello stile di vita e al rafforzamento dei muscoli che circondano la vescica. Queste misure possono poi essere accompagnate dall'utilizzo dei

farmaci antimuscarinici per via orale o transdermica; essi però presentano i classici effetti collaterali anticolinergici che possono incidere sulla qualità della vita del paziente¹. Il mirabegron è un nuovo farmaco per il trattamento della OAB che agisce con diverso meccanismo d'azione: è un agonista selettivo dei recettori beta3 adrenergici, che sono presenti a livello del muscolo destruttore della vescica. L'attivazione di questi recettori adrenergici facilita la capacità di riempimento della vescica attraverso un rilassamento muscolare⁴.

Efficacia

L'efficacia e la sicurezza del mirabegron sono state valutate da 3 studi di fase 3 principali, uno studio di fase 3 di supporto e due studi a lungo termine per la sicurezza⁴.

I 3 studi principali di fase 3 sono RTC, in doppio cieco verso placebo. L'assunzione del mirabegron a diversi dosaggi viene effettuata per 12 settimane. I pazienti, prima di essere randomizzati vengono trattati con un placebo per 2 settimane in singolo cieco.

La popolazione arruolata presentava sintomi di vescica iperattiva da più di 3 mesi e una frequenza di minzione in media ≥ 8 volte al giorno e almeno 3 episodi di urgenza (grado 3 e 4) con o senza incontinenza.

La percentuale della popolazione che presenta incontinenza nei 3 studi varia in un range che va dal 58,6% al 70,2%. Sono stati esclusi i pazienti con incontinenza associata a stress, con catetere o con altre patologie come ad esempio infezioni urinarie, infiammazioni croniche e ipertensione grave.

Nel primo studio, sono stati randomizzati 1987 pazienti ai seguenti gruppi: mirabegron 50 mg, 100 mg e tolterodina a lungo rilascio (SR) 4 mg come controllo positivo. Nel secondo studio sono stati randomizzati 1329 pazienti al trattamento con mirabegron 50 mg; 100 mg oppure a placebo. Infine, nell'ultimo studio 1306 pazienti sono stati randomizzati a uno dei seguenti tre gruppi: mirabegron 25 mg, mirabegron 50 mg oppure placebo. Gli endpoint primari valutati in tutti i tre gli studi sono stati:

- Variazioni del numero medio di episodi di incontinenza nelle 24 ore (basandosi sul diario della minzione dei 3 giorni) alla visita finale rispetto a quello riscontrato all'inizio della terapia.
- Variazioni del numero medio di minzioni nelle 24 ore (basandosi sul diario della minzione dei 3 giorni) alla visita finale rispetto a quello riscontrato all'inizio della terapia.

Gli Endpoint secondari hanno valutato i seguenti parametri: volume di svuotamento medio per minzione alla fine della terapia; numero medio di episodi di incontinenza nelle 24 ore a 4 settimane dall'inizio della terapia e numero medio di minzioni nelle 24 ore a 4 settimane dall'inizio della terapia.

I risultati della sperimentazione sono stati riportati nella popolazione chiamata "Full Analysis Set" (FAS), che comprende tutti i pazienti randomizzati che hanno assunto almeno una dose del trattamento e che hanno effettuato le misurazioni del diario della minzione dei 3 giorni prima dell'inizio della terapia e almeno una visita dopo l'inizio della sperimentazione.

Tutti gli studi hanno dimostrato una riduzione nel numero di minzioni nelle 24 ore e nel numero degli episodi di incontinenza rispetto al placebo, tuttavia la riduzione rispetto a placebo, pur raggiungendo la significatività statistica è stata modesta. Sia per il numero medio di minzioni giornaliere che per il numero di episodi di incontinenza, la differenza rispetto a placebo è stata in tutti i casi inferiore all'unità. In più, non è stata osservata una chiara correlazione dose-risposta. Inoltre, nel primo studio clinico, tolterodina, non ha mostrato miglioramenti significativi rispetto a placebo per nessuno dei due endpoint primari. Anche per gli outcome secondari, mirabegron è risultato significativamente più attivo rispetto al placebo.

Sicurezza

La sicurezza di mirabegron è stata valutata in 8.433 pazienti con OAB, dei quali 5.648 avevano ricevuto almeno una dose di mirabegron nel corso delle fasi 2/3 del programma clinico, e 1.632 pazienti avevano ricevuto mirabegron per almeno 1 anno^{4,5}.

Negli studi a breve termine, il 53,4% dei pazienti trattati con mirabegron ha manifestato effetti avversi rispetto al 60,2% con tolterodina e allo 55,2% con placebo. Gli effetti collaterali più frequenti sono stati: nasofaringite, ipertensione e aumento della glicemia senza differenze significative tra i gruppi e senza una correlazione dose-risposta per i vari dosaggi di mirabegron. Anche la percentuale di abbandoni dovuta ad effetti avversi è stata simile tra i gruppi. In 11 pazienti trattati con mirabegron 100 mg è stata riscontrata una neoplasia (anche benigna), un paziente con la dose di 50 mg e 4 con tolterodina.

La correlazione con il farmaco è stata ritenuta non plausibile.

Gli effetti avversi gravi sono stati riscontrati in una percentuale uguale per mirabegron e tolterodina (1,7%) e per placebo (1,8%). Con l'utilizzo prolungato (studio a 12 mesi) è stato osservato un aumento nell'incidenza di eventi avversi gravi: 5,2% con mirabegron 50 mg; 5,5% con tolterodina.

Tra gli effetti avversi gravi più frequenti con mirabegron rispetto ai comparatori è stato la fibrillazione atriale (3 casi), nessuno con placebo o tolterodina. Per la dose di 50 mg, è stato osservato un modesto aumento del battito cardiaco (1 bpm rispetto al placebo) che non sembra avere effetti significativi sull'intervallo QTc. Tuttavia, in pazienti con pregresso prolungamento del tratto QT oppure che assumono

farmaci che lo prolungano, l'uso di mirabegron sarebbe sconsigliato. Il mirabegron è un debole inibitore del CYP2D6, quindi deve essere somministrato con cautela nei pazienti che assumono farmaci metabolizzati da questo enzima.

Sono stati riportati 34 casi di ipersensibilità da mirabegron durante i trial clinici e 11 morti di cui 9 negli studi completati: 5 con mirabegron, 3 con tolterodina e 1 con placebo. In due delle 5 morti, la correlazione con mirabegron sarebbe plausibile. È stato richiesto, da parte dei regolatori la necessità di svolgere uno studio post-marketing per accertare la sicurezza cardiovascolare, in particolare nella popolazione anziana (incluso nel risk management plan del prodotto).

Costo Il costo mensile della terapia con mirabegron 50 mg è di €68,59, leggermente inferiore all'anticolinergico fesoterodina 4 mg (€73,71) e di tolterodina 4 mg/die (€83,79). Ha un costo leggermente maggiore rispetto a solifenacina 5 mg/die (€65,00) e decisamente superiore rispetto al generico di oxibutina 5 mg/die (€6,32).

Visto dagli altri:

Scottish Medicines Consortium (Scozia) La sindrome della vescica iperattiva può essere difficile da trattare e può influenzare negativamente la qualità della vita dei pazienti. Gli effetti collaterali degli antimuscarinici possono limitare l'utilizzo di questi farmaci. L'introduzione del mirabegron offrirebbe quindi un'opzione terapeutica alternativa con un profilo differente di effetti collaterali. Tuttavia il mirabegron è stato associato a modesti benefici sul placebo nella riduzione dei sintomi associati alla vescica iperattiva. www.scottishmedicines.org/uk 2013.

NICE (Regno Unito) Il mirabegron potrebbe essere utile in quei pazienti con sindrome da vescica iperattiva per cui i farmaci anticolinergici sono controindicati o non sono efficaci. Questo farmaco potrebbe perciò evitare i trattamenti invasivi come l'utilizzo della tossina botulinica che hanno significativi effetti collaterali. 2013

<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14195/64256/64256.pdf>

FIDAXOMICINA

CODICE ATC: : A07AA12 Antidiarroici, antinfiammatori/antinfettivi intestinali, antibiotici,

DIFICLIR® Astellas Pharma Europe B.V.

Confezione e Prezzo: 2 x 10 cpr riv 200 mg:
€1507,18 prezzo Ex-factory.
Sconto obbligatorio alle strutture pubbliche sul prezzo ex factory come da condizioni negoziali

Classificazione: CLASSE H; **Ricetta:** OSP

Condizioni di rimborsabilità: Può essere prescritto da centri ospedalieri e territoriali del SSN in pazienti con diagnosi microbiologica CDI/CDAD solo con scheda di monitoraggio AIFA¹.

Secondo tale scheda, Fidaxomicina può essere prescritto da centri ospedalieri e territoriali del SSN in pazienti con diagnosi di CDI/CDAD **per il trattamento del primo episodio** in:

pazienti intolleranti o che non rispondono alla terapia di prima scelta oppure ad alto rischio di recidiva (pazienti immunocompromessi o con altre gravi patologie concomitanti); **per il trattamento degli episodi successivi al primo:** trattamenti delle infezioni ricorrenti da CD.

Data dell'autorizzazione europea: (procedura centralizzata): **dicembre 2011**. Data AIC **19/09/2013**

Indicazione: trattamento negli adulti delle infezioni da *Clostridium difficile* (CDI – *Clostridium difficile* infections) note anche come diarrea associata a *C. difficile* (CDAD – *C. Difficile* – associated diarrhoea)²

Posologia e modalità di somministrazione: La dose raccomandata negli adulti e negli anziani è pari a 200 mg (una compressa) somministrati due volte al giorno (una volta ogni 12 ore) per 10 giorni. Può essere assunto con o senza cibo. La sicurezza e l'efficacia non sono ancora state stabilite nella popolazione con età inferiore ai 18 anni.

IL NOSTRO GIUDIZIO

Fidaxomicina ha una selettività di azione rispetto a *C. difficile* superiore rispetto vancomicina e metronidazolo, incidendo in minor modo sul microbioma intestinale. Mostra una efficacia di guarigione simile a vancomicina ma una minor incidenza di recidive. Potenzialmente utile ma il suo

alto costo impone un uso oculato, rappresentando un'opzione di scelta solo nei pazienti con criteri di rischio massimale di recidiva, oppure (con minori evidenze) nei soggetti con multiple recidive.

Punti chiave

- L'infezione da *Clostridium difficile* (CDI) è una delle principali cause di diarrea nosocomiale. Nei pazienti con primo episodio di **CDI non severa**, il trattamento di riferimento è metronidazolo 500 mg/8 ore oppure vancomicina 125 mg/6 ore. Nel caso di CDI severa, il trattamento di prima linea è la vancomicina. La durata del trattamento è di 10 giorni. In caso di recidiva la durata è superiore (14 gg).
- La fidaxomicina è un antibiotico macrolide con uno spettro d'azione stretto e con attività battericida soprattutto nei confronti del *C. difficile*.
- L'efficacia e la sicurezza sono state valutate attraverso due RCT di fase III alla dose di 200 mg ogni 12 ore verso vancomicina (alla dose di 125 mg ogni 6 ore) per 10 giorni in più di 1.100 pazienti con CDI. Il tasso di guarigione è stato sovrapponibile a quello di vancomicina in entrambi gli studi. Un minor tasso di ricadute e un maggior tasso di guarigioni a 30 gg della fine del trattamento sono stati riscontrati con fidaxomicina.
- I principali effetti avversi coinvolgono il tratto gastrointestinale (5.9%): nausea, vomito e costipazione. Tra gli eventi gravi, è stato riscontrato un aumento delle emorragie gastrointestinali e una diminuzione anomala della conta dei globuli bianchi.
- L'efficacia di fidaxomicina non è stata studiata, nelle infezioni ricorrenti o molto gravi (ad esempio nella colite pseudomembranosa da *C. difficile*) poiché questi pazienti sono stati esclusi dai trial clinici. Non si conosce l'efficacia relativa rispetto a metronidazolo
- In Italia, la scheda di monitoraggio dell'AIFA concede la prescrizione nei pazienti con primo episodio di CDI intolleranti o che non rispondono a metronidazolo e vancomicina e nei pazienti con primo episodio di CDI che sono immunocompromessi o con gravi patologie concomitanti. Si ricorda però che questi pazienti sono stati esclusi dai trial clinici. Può essere prescritta anche nelle infezioni ricorrenti da CD, ma i dati clinici su questa popolazione sono limitati (16.7% dei pazienti studiati).
- Le indicazioni all'uso imposte dalla scheda di monitoraggio AIFA potrebbero non essere efficaci per calmierare l'utilizzo del farmaco, in quanto ne consentirebbe l'uso dalla prima recidiva.

- Un ciclo di 10 giorni di trattamento con fidaxomicina ha un costo molto superiore rispetto a quello di vancomicina orale o di metronidazolo (€1.507,18; €39; €7,71 rispettivamente).

Background

L'infezione da *Clostridium difficile* (CDI) è una delle principali cause di diarrea nosocomiale. Il *Clostridium difficile* è un batterio Gram positivo sporigeno, produce tossine A e B e la sua presenza nel tratto gastrointestinale può essere asintomatica ma può anche provocare complicazioni di vario grado: diarrea moderata, colite e colite pseudomembranosa che può essere associata a megacolon tossico, perforazione del colon e disfunzione multiorgano³, con una mortalità del 6.9%⁴. Ci sono alcuni classici fattori di rischio per lo sviluppo di CDI tra cui l'assunzione di antibiotici, l'età avanzata, una precedente ospedalizzazione e il contatto con portatori sani⁴.

La **CDI** è considerata **severa** se presenta uno o più segni clinici della colite grave, come febbre superiore a 38.5 °C, brividi, sintomi della peritonite o di shock. La CDI presenta un tasso elevato di ricadute.

Di recente sono state aggiornate le linee guida sulla CDI sia da parte della società Europea di malattie infettive (che include fidaxomicina)⁵ che della società americana di gastroenterologia (non ancora considerata)³. Nei pazienti con primo episodio di **CDI non severa**, il trattamento raccomandato da entrambe le linee guida è il metronidazolo 500 mg/8 ore per 10 giorni. Nel caso di **CDI severa**, il trattamento di prima scelta è la vancomicina orale con dosaggio 125 mg/6 ore per 10 giorni.

Nel trattamento della prima ricaduta, si raccomanda di scegliere lo stesso trattamento del primo episodio, mentre nelle ricadute successive si raccomanda l'utilizzo della vancomicina^{3,5}. Il trapianto fecale sarebbe una alternativa al trattamento antibiotico da considerare nei pazienti con ricadute multipli^{3,5}.

La fidaxomicina è un antibiotico macrolide che deriva dalla fermentazione dell'actinomicete

Dactylosporangium aurantiacum. Il meccanismo d'azione battericida della fidaxomicina comporta l'inibizione della RNA polimerasi batterica. È un farmaco che ha un'azione locale in quanto viene scarsamente assorbito a livello sistemico. Inoltre presenta il vantaggio di avere uno spettro d'azione stretto con attività battericida soprattutto nei confronti del *C. difficile* e quindi si dovrebbe avere una minore compromissione della flora batterica intestinale.

Efficacia

La valutazione dell'efficacia è stata effettuata attraverso due RCT di fase III in doppio cieco d'identico disegno.

Questi studi, di non-inferiorità, hanno confrontato la sicurezza e l'efficacia di fidaxomicina (200 mg ogni 12 ore) con vancomicina orale (125 mg ogni 6 ore) per 10 giorni in più di 1.100 pazienti con CDI⁶⁻⁸.

Entrambi gli studi hanno arruolato pazienti con CDI definita da: diarrea, presenza di tossina A o B di *C. difficile* nelle feci. Sono stati esclusi i pazienti con CDI grave (CDI fulminante o che metteva a rischio la vita del paziente, con megacolon tossico, con colite pseudomembranosa), pazienti con episodi multipli o con morbo di Crohn.

Endpoint primario:

Tasso di guarigione alla fine del trattamento¹. Il margine di non inferiorità è stato usato per dimostrare l'efficacia della fidaxomicina rispetto alla vancomicina usando un intervallo di confidenza (CI) del 95 % ± per le differenze tra i gruppi trattati, essendo il limite di non inferiorità -10%.

Endpoint secondari: Tasso delle ricadute² a 30 giorni dalla fine del trattamento. Tasso di guarigione globale a 30 giorni dalla fine del trattamento.

Per quanto riguarda l'endpoint primario, è stata dimostrata la non-inferiorità della fidaxomicina nei confronti della vancomicina: la percentuale di guarigione è di circa il 88 % dei trattati con fidaxomicina e del 86-87 % in quelli con vancomicina. Inoltre, non sono state riscontrate delle differenze significative tra i due trattamenti in alcune sottopopolazioni quale quella dei pazienti con CDI grave o con precedente CDI.

La fidaxomicina riduce in modo significativo la percentuale di pazienti con ricadute a 30 gg della fine del trattamento rispetto la vancomicina (14.14% versus 26.02%, p<0.001). È interessante notare come l'attività della fidaxomicina sulle ricadute sia evidente nelle prime due settimane dalla fine del trattamento (7.4% dei pazienti trattati con fidaxomicina rispetto al 19.3% dei pazienti trattati con vancomicina p<0.001) mentre nelle 2 settimane successive non si riscontrano delle differenze significative tra i due trattamenti, suggerendo che questo farmaco sia attivo nel prevenire le ricadute a breve termine piuttosto che quelle a lungo termine (superiori a 2 settimane dalla fine del trattamento). La percentuale di pazienti guariti a 30 giorni dalla fine del trattamento è significativamente superiore tra i pazienti trattati con fidaxomicina (76%) rispetto a quelli trattati con vancomicina (64%) (p<0.001).

¹ La guarigione viene acquisita in quei soggetti che 2 giorni dopo la fine dello studio non richiedono altra terapia per la CDI o che hanno al massimo 3 scariche diarroiche nei 2 giorni successivi alla fine del trattamento.

² La ricaduta viene definita come il ripristino della diarrea con la presenza della tossina A o B nelle feci oppure come la necessità di riprendere la terapia antibiotica per la CDI entro i 30 giorni dalla fine del trattamento.

Sicurezza

La fidaxomicina è un antibiotico che agisce localmente a livello del tratto gastrointestinale e ha un basso assorbimento sistemico. Di conseguenza, risulta complessivamente ben tollerato e ha un profilo di sicurezza complessivamente simile a quello della vancomicina. Almeno un evento avverso è stato riscontrato nel 68.3% dei pazienti trattati con fidaxomicina e nel 65.5% di quelli trattati con vancomicina. I principali effetti avversi di fidaxomicina (5.9%) ma anche di vancomicina (5.7%) coinvolgono il tratto gastrointestinale: nausea, vomito e costipazione. Nell'analisi degli eventi avversi dei due farmaci, si è riscontrata una differenza significativa solo per l'incidenza di capogiri (4.0% fidaxomicina vs 1.2% vancomicina), brividi (0.3% fidaxomicina vs 2.5% vancomicina) e rash (3.0% fidaxomicina vs 0.6% vancomicina). In ogni caso i ricercatori hanno ritenuto che questi eventi avversi siano probabilmente non correlati al trattamento⁸. La percentuale di pazienti che ha manifestato eventi avversi gravi è di 23.2 % per vancomicina e 25.7 % per fidaxomicina. Tra questi si è riscontrato un aumento delle emorragie gastrointestinali nei pazienti trattati con fidaxomicina rispetto a quelli trattati con vancomicina (4/564 fidaxomicina vs 1/583 vancomicina) e una diminuzione anomala della conta dei globuli bianchi (leucopenia: 4/564 fidaxomicina vs 1/583 vancomicina; neutropenia: 4/564 fidaxomicina vs 0/583 vancomicina). Inoltre si è visto un aumento dei pazienti con elevata uricemia tra i trattati con fidaxomicina (5/564) rispetto a quelli nel braccio della vancomicina (1/583). La sicurezza della somministrazione di cicli ripetuti di fidaxomicina non è nota. L'infiammazione indotta dalle infezioni o da patologie preesistenti potrebbe aumentare i livelli di fidaxomicina assorbiti e quindi anche gli effetti sistemici. Non sono stati completati gli studi di interazione con altri farmaci al momento, tuttavia la fidaxomicina potrebbe essere un inibitore da lieve a moderato della glicoproteina P a livello gastrointestinale e ciò potrebbe modificare la biodisponibilità di alcuni farmaci (es. Ca^{2+} -antagonisti, digossina, inibitori dell'HIV proteasi).

Costo: Il costo della terapia con fidaxomicina per 10 giorni è di 1.507,18 euro (1 confezione al prezzo ex-factory); di 39,00 euro con vancomicina (prezzo ex-factory, con dosaggio 125 mg/4 volte al dì con il generico Mylan) e 7,71 euro per il metronidazolo (500 mg per 3 volte al giorno con l'utilizzo di Flagyl cpr off-label: in Italia infatti non è disponibile il metronidazolo orale con l'indicazione della CDI).

Visto dagli altri

La Revue Prescrire (Francia) In pratica, il metronidazolo orale resta il trattamento di prima scelta. In Francia, in assenza di vancomicina orale, la commercializzazione della fidaxomicina sarà un vantaggio per rimediare alla mancanza di un antibiotico orale in alternativa al metronidazolo. Eventualmente utile.

La revue Prescrire 2012; 32(350) 894-897.

Australian Prescriber (Australia) La fidaxomicina sembra essere un'alternativa sicura ed efficace alla vancomicina per il trattamento della diarrea causata da *C. difficile*. Ci sono prove limitate del suo utilizzo nelle infezioni severe visto che i pazienti con tale gravità sono stati esclusi dai trial clinici. L'utilizzo di cicli ripetuti di fidaxomicina non è stato studiato, comunque la recidiva è meno frequente con la fidaxomicina rispetto alla vancomicina. La sicurezza e l'efficacia della fidaxomicina non è stata stabilita nella popolazione pediatrica.

Australian Prescriber 2013; 36: 139-142.

Scottish Medicines Consortium (Scozia). L'utilizzo della fidaxomicina è accettato ma con utilizzo restrittivo nel Sistema Sanitario Scozzese. Infatti l'uso della fidaxomicina viene limitato al trattamento di pazienti adulti con la prima ricaduta di CDI secondo la prescrizione del microbiologo o dello specialista in malattie infettive. www.scottishmedicines.org.uk 2012.

Riferimenti bibliografici Mirabegron:

1. Gormeley E.A., et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (Non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. <http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinicalguidance/Overactive-Bladder.pdf>
2. Sexton CC et al. Impact of overactive bladder on work productivity in the United States: results from EpiLUTS. *Am. J. Manag. Care* 2009, 15: S98-S107.
3. Update on drugs for overactive bladder syndrome. DTP 2007, Vol 45 No 6 44-48.
4. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-

[Public_assessment_report/human/002388/WC500137308.pdf](http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM298284.pdf)
5. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM298284.pdf>

Riferimenti bibliografici Fidaxomicina:

1. Determina Agenzia Italiana del Farmaco, 28 agosto 2013 - Gazzetta Ufficiale n. 219 del 18.09.13, pag. 10-12.
2. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002087/WC500119707.pdf
3. Surawicz CM et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infection. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108: 478-498.
4. Khanna S, Pardi DS. *Clostridium difficile* infection: new insights into management. *Mayo Clin. Proc.* 2012; 87:1106-1117.
5. Debast SB et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): update of the treatment guidance document for

Clostridium difficile infection (CDI). *Clin. Microbiol. Infect.* 2013; doi: 10.1111/1469-0691.12418.

6. Crook DW et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: Meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 55: S93-103.
7. Cornely OA et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* 2012; 12: 281-289.
8. Louie Tj et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364:422-431 and its Supplementary Appendix.

REVOCHE E SOSPENSIONI in G.U. dal 01.10.2013 al 30.11.2013**Autore:**

Dott.ssa

R Zimol

Farmacista
ULSS 21,
Legnago**REVOCA PER RINUNCIA DELLA DITTA****ACIDO****ACETILSALICILICO/ESOMEPRAZOLO**

Antitrombotici – B01AC56

Onnua® ASTRAZENECA30 cps **81 mg + 20 mg**

Classe A RR Nota 1/48

NDR: non rimangono in commercio altre specialità
contenenti questa associazione di principi attivi.**CLORAMFENICOLO**

Antibiotici – S01AA01

Vitamfenicolo® BAUSH & LOMB-IOMcoll 1 fl **10 mg/ml** 4 ml

Classe C RR

NDR: non rimangono in commercio altri colliri contenenti
questa concentrazione di principio attivo. In commercio
rimangono colliri ad una concentrazione pari a 2,5 mg e 4
mg (anche se quest'ultima è in esaurimento).**CLORPROPAMIDE/METFORMINA**

Associazioni di ipoglicemizzanti orali – A10BD02

Pleiamide® SANOFI AVENTIS40 cpr riv **125+400 mg**

Classe A RR

NDR: non rimangono in commercio altre specialità
contenenti tale associazione di principi attivi.**TRAPIDIL**

Vasodilatatori usati nelle malattie cardiache – C01DX11

Travisco R® MASTER PHARMA30 cpr **200 mg**

Classe C RR

NDR: non rimangono in commercio altre specialità
contenenti tale principio attivo.**RITIRO PER MOTIVI DI SICUREZZA****ISOXSUPRINA****RITODRINA**

Simpaticomimetici, tocolitici – G02CA

Vasosuprina Retard® ISTITUTO LUSO FARMACO
D'ITALIA20 cpr **30 mg**

Classe C RR

Miolene® ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA20 cpr **10 mg**

Classe A RR

NDR:

Il Comitato per la Valutazione dei Rischi per la
Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei
Medicinali, ha esaminato il rischio noto di eventi avversi
cardiovascolari associato a dosi elevate dei beta-agonisti a
breve durata d'azione quando utilizzati come tocolitici e ha
concluso che vi è un rischio di **gravi eventi avversi**
cardiovascolari sia per la madre che per il nascituro. Di
conseguenza il rapporto rischi/benefici non è favorevole ed
è quindi stato disposto il **ritiro dal commercio di tali
medicinali**.**SOSPENSIONE AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
DI MEDICINALI**Con la determinazione n.aM 132/2013 del 3 ottobre 2013,
è stata sospesa l'autorizzazione alla produzione di
medicinali dell'officina farmaceutica sita a Frosinone,
rilasciata alla società Geymonant S.p.a. Pertanto non
saranno più disponibili in commercio i medicinali elencati
nel numero precedente di Infofarma.

SOSPENSIONE AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO PER MOTIVI DI SICUREZZA**NICERGOLINA**

Alcaloidi della segale cornuta – C04AE02

Tutte le specialità30 cpr **30 mg**

Classe C RR

NDR: Il Comitato per i Medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea per i medicinali ha eseguito una revisione sulla sicurezza inerente a gravi casi di fibrosi (formazione di un eccesso di tessuto connettivo che può danneggiare gli organi e le strutture corporee) ed ergotismo (sintomi di avvelenamento da ergot, quali

spasmi e ostruzione della circolazione sanguigna) associati all'uso dei derivati dell'ergot fra cui nicergolina.

In base a tale rivalutazione, questi medicinali **non devono essere più utilizzati** per il trattamento di diverse patologie che comportano problemi della circolazione sanguigna o problemi della memoria e neurosensoriali, o per prevenire l'emicrania, in quanto in queste indicazioni i rischi sono maggiori dei benefici. In Italia, nicergolina era indicata solamente per il "decadimento cognitivo di grado lieve da patologie di origine vascolare nell'anziano". Tale indicazione rientra tra quelle per le quali nicergolina non deve essere più essere utilizzata; sono state sospese quindi le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti tale principio attivo, che non risultano più vendibili dal 17 ottobre.

RICLASSIFICAZIONI in G.U. dal 01.10.2013 al 30.11.2013**CARBOSSIMALTOSIO FERRICO****Ferinject®**

ev 1 fl 50 mg/ml 10 ml

ev 5 fl 50 mg/ml 2 ml

Riclassificazione (G.U. n. 244 del 17.10.2013)Dalla classe **C OSP** alla classe **H OSP**

OSP: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in una struttura ad esso assimilabile.

GENERICI in commercio dal 01.10.2013 al 15.12.2013**NUOVI PRINCIPI ATTIVI:****ATOVAQUONE/PROGUANILE**

Antimalarici – P01BB51

Atovaquone Proguanile MYLAN®12 cpr **250 + 100 mg** - €48,00

Classe C RR

120 cpr **500 mg** - €213,19**Capecitabina ACCORD®**60 cpr **300 mg** - €64,98**Capecitabina MEDAC®**60 cpr **300 mg** - €64,28

Classe A RNRL (oncologo, internista) PHT

CAPECITABINA

Citostatici– L01BC06

Capecitabina ACCORD® ACTAVIS® CRINOS® MEDAC® MYLAN® TEVA ITALIA®60 cpr **150 mg** - €32,14

EFAVIRENZ

Antivirali ad azione diretta– J05AG03

Efavirenz MYLAN®

30 cpr riv **600 mg** - €160,42

Classe H RNRL (infettivologo)

MEMANTINA

Farmaci anti-demenza – N06DX01

Memantina DOC GENERICI® MYLAN®

56 cpr riv **10 mg** - €45,00

28 cpr riv **20 mg** - €45,00

Memantina LEK®

56 cpr riv **10 mg** - €62,00

28 cpr riv **20 mg** - €62,00

Classe A RRL (neurologo, geriatra, psichiatra) Nota 85
PT/PHT

TELMISARTAN

Antagonisti dell'angiotensina II, non associati – C09CA07

**Telmisartan ACTAVIS® DOC GENERICI® EG® MYLAN®
SANDOZ® TEVA®**

28 cpr **20 mg** - €3,87

**Telmisartan ACTAVIS® ALTER® DOC GENERICI® EG®
MYLAN® RANBAXY® SANDOZ® TEVA ITALIA® ZENTIVA®**

28 cpr **40 mg** - €6,19

28 cpr **80 mg** - €8,19

Classe A RR

NUOVA FORMULAZIONE

LORMETAZEPAM

Derivati benzodiazepinici – N05CD06

Lormetazepam SANDOZ®

30 cpr 1 mg - €7,72

Classe C RR 30 gg

RIVASTIGMINA

Farmaci anti-demenza – N06AD03

Rivastigmina DOC GENERICI®

30 cerotti **4,6 mg** €56,53

30 cerotti **9,5 mg** €56,53

Classe A RRL (neurologo, geriatra, psichiatra) Nota 85
PT/PHT

Variazioni delle indicazioni terapeutiche

in G.U. o recepite da comunicato stampa EMA e/o da Nota Informativa Importante dal 01.10.2013 al 30.11.2013

Pur variando le indicazioni terapeutiche, i farmaci soggetti a Nota limitativa rimangono a carico del SSN per le indicazioni riportate nella Nota stessa.

AMITRIPTILINA	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Antidepressivi – N06AA09</p> <p>Laroxyl® TEOFARMA</p> <p>os gtt 40 mg/ml 20 ml</p> <p>Classe A RR</p>	<p>Depressione endogena. Fase depressiva della psicosi maniaco-depressiva. Depressione reattiva. Depressione mascherata. Depressione neurotica. Depressione in corso di psicosi schizofreniche. Depressioni involutive. Depressioni gravi in corso di malattie neurologiche o di altre affezioni organiche.</p> <p>Profilassi dell'emicrania e delle cefalee croniche o ricorrenti.</p>	<p>Le indicazioni precedenti.</p> <p>Trattamento del dolore neuropatico</p>
DIDANOSINA	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Antivirali ad azione diretta – J05AF02</p> <p>Videx® BRISTOL-MYERS SQUIBB</p> <p>30 cps gastrores 125 mg</p> <p>30 cps gastrores 200 mg</p> <p>30 cps gastrores 250 mg</p> <p>30 cps gastrores 400 mg</p> <p>os polv 1 fl 2 g</p> <p>Classe H RNRL (infettivologo)</p>	<p>Indicato in combinazione con altri farmaci antiretrovirali per il trattamento di pazienti infetti dal virus HIV-1.</p>	<p>Indicato in combinazione con altri farmaci antiretrovirali per il trattamento di pazienti infetti dal virus HIV-1 solo quando altri antiretrovirali non possono essere utilizzati.</p>

MODIFICHE DEL PRONTUARIO

EXENATIDE	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Ipoglicemizzanti, escluse le insuline – A10BX04</p> <p>Byetta® BRISTOL-MYERS SQUIBB</p> <p>sc 1 penna 5 mcg 1,2 ml sc 1 penna 10 mcg 2,4 ml</p> <p>Classe A RRL PT AIFA/PHT</p>	<p>Trattamento del diabete mellito di tipo 2 in associazione a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - metformina - sulfoniluree - tiazolidindioni - metformina e una sulfonilurea - metformina e un tiazolidindione <p>in adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata di queste terapie orali.</p>	<p>L' indicazione precedente.</p> <p>Terapia aggiuntiva a insulina basale con o senza metformina e/o pioglitazone in adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con questi agenti*.</p> <p><small>*Per questa indicazione, L' AIFA ha dato parere negativo alla rimborsabilità. In generale con l' introduzione dei nuovi PT web based, nessun DDP-4 e incretine presenta la rimborsabilità in associazione a insulina (vedi sintesi normativa pag.26).</small></p>
IVABRADINA	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Terapia cardiaca – C01EB17</p> <p>Corlentor® STRODER</p> <p>Procoralan® SERVIER ITALIA</p> <p>56 cpr riv 5 mg 56 cpr riv 7,5 mg</p> <p>Classe A RR PHT</p> <p>A seguito di tale determina oltre all'aggiunta della nuova indicazione terapeutica, è stato eliminato il Piano Terapeutico per la prescrizione a carico del SSN di tale medicinale (vedi sintesi normativa pag.26).</p>	<p>Trattamento della coronaropatia</p> <p>Trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile in adulti con coronaropatia e normale ritmo sinusale. Ivabradina è indicata:</p> <ul style="list-style-type: none"> • negli adulti che non sono in grado di tollerare o che hanno una contro-indicazione all'uso dei beta-bloccanti; • o in associazione ai beta-bloccanti nei pazienti non adeguatamente controllati con una dose ottimale di beta-bloccante e la cui frequenza cardiaca sia > 60 bpm. 	<p>L' indicazione precedente.</p> <p>Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica</p> <p>Ivabradina è indicata nell'insufficienza cardiaca cronica in classe NYHA da II a IV con disfunzione sistolica, in pazienti con ritmo sinusale e la cui frequenza cardiaca sia ≥ 75 bpm, in associazione con la terapia convenzionale che include il trattamento con un beta-bloccante o nel caso in cui la terapia con un beta-bloccante sia controindicata o non tollerata</p>

MODIFICHE DEL PRONTUARIO

SAXAGLIPTIN	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Inibitori della dipeptil peptidasi – A10BH03</p> <p>Onglyza® BRISTOL-MYERS SQUIBB</p> <p>28 cpr riv 5 mg</p> <p>Classe A RRL PT AIFA/PHT</p>	<p>Terapia di associazione aggiuntiva (add-on).</p> <p>Onglyza è indicato in pazienti adulti a partire dai 18 anni di età' con diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico in associazione con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>metformina</u>, quando metformina da sola, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia; - una <u>sulfanilurea</u>, quando la sulfanilurea da sola, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia, nei pazienti per i quali non è appropriato l'uso di metformina; - un <u>tiazolidinedione</u>, quando il tiazolidinedione da solo, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia nei pazienti per i quali è appropriato l'uso di tiazolidinedione. 	<p>L' indicazione precedente.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In monoterapia in pazienti inadeguatamente controllati con la dieta e l' esercizio fisico solamente e per i quali la metformina non è appropriata a causa di controindicazioni o intolleranza (indicazione rimborsata solo nei pazienti con insufficienza renale cronica moderata-grave). • In pazienti adulti a partire dai 18 anni di età con diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico- in associazione con insulina (con o senza metformina) quando questo regime da solo, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia*. <p>*Per questa indicazione, L' AIFA ha dato parere negativo alla rimborsabilità. In generale con l'introduzione dei nuovi PT web based, nessun DPP-4 e incretine presenta la rimborsabilità in associazione a insulina (vedi sintesi normativa pag.26).</p>
TEOFILLINA	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Derivati xantini – R03DA04</p> <p>Euphyllina® TAKEDA ITALIA</p> <p>30 cps ril mod 200 mg</p> <p>30 cps ril mod 250 mg</p> <p>30 cps ril mod 300 mg</p> <p>Respicur® TAKEDA ITALIA</p> <p>30 cps ril mod 200 mg</p> <p>30 cps ril mod 300 mg</p> <p>30 cps ril mod 400 mg</p> <p>Classe A RR</p>	<p>Asma bronchiale; affezioni polmonari con componente spastica bronchiale</p>	<p>Asma bronchiale; affezioni polmonari con componente spastica bronchiale. La teofillina non deve essere usata come farmaco di prima scelta nel trattamento dell'asma nei bambini</p>

MODIFICHE DEL PRONTUARIO

VILDAGLIPTIN	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Inibitori della dipeptil peptidasi – A10BH02</p> <p>Galvus® NOVARTIS FARMA</p> <p>56 cpr 50 mg</p> <p>Classe A RRL PT AIFA/PHT</p>	<p>Trattamento del diabete mellito di tipo 2:</p> <p>in duplice terapia orale in associazione a :</p> <ul style="list-style-type: none"> - metformina, in pazienti con insufficiente controllo glicemico nonostante la somministrazione della dose massima tollerata di metformina in monoterapia; - una sulfanilurea, in pazienti con insufficiente controllo glicemico nonostante la somministrazione della dose massima tollerata di una sulfanilurea e per i quali la terapia con metformina è inappropriata a causa di controindicazioni o intolleranza - un tiazolidinedione, in pazienti con insufficiente controllo glicemico e per i quali è appropriato l'uso di un tiazolidinedione 	<p>L' indicazione precedente.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In monoterapia in pazienti non adeguatamente controllati solo dalla dieta e dall'esercizio fisico e per i quali la terapia con metformina è inappropriata a causa di controindicazioni o intolleranza. • In triplice terapia orale in associazione a una sulfonilurea e metformina quando la dieta e l'esercizio fisico associati alla duplice terapia con questi medicinali non forniscono un controllo glicemico adeguato. • In associazione con insulina (con o senza metformina) quando la dieta e l'esercizio fisico associati ad una dose stabile di insulina non forniscono un controllo glicemico adeguato*. <p>*Per quest'ultima indicazione, L' AIFA ha dato parere negativo alla rimborsabilità. In generale con l'introduzione dei nuovi PT web based, nessun DPP-4 e incretine presenta la rimborsabilità in associazione a insulina (vedi sintesi normativa pag.26).</p>
VILDAGLIPTIN/METFORMINA	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Associazioni di ipoglicemizzanti orali – A10BD08</p> <p>Eucreas® NOVARTIS FARMA</p> <p>60 cpr riv 50 + 850 mg</p> <p>60 cpr riv 50 mg + 1.000 mg</p> <p>Classe A RRL PT AIFA/PHT</p>	<p>Trattamento del diabete mellito di tipo 2 in pazienti adulti che non sono in grado di ottenere un sufficiente controllo glicemico con la dose massima tollerata della sola metformina orale o che sono già in terapia con una associazione di vildagliptin e metformina somministrate in compresse separate.</p>	<p>L' indicazione precedente.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In combinazione con una sulfanilurea (triplice terapia di associazione) come terapia aggiuntiva alla dieta ed all'esercizio fisico in pazienti adulti non adeguatamente controllati con metformina ed una sulfonilurea. • Triplice terapia di associazione con insulina come terapia aggiuntiva alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in pazienti adulti per i quali l'insulina a dose stabile e metformina da sole non forniscono un controllo glicemico adeguato*. <p>*Per quest'ultima indicazione, L' AIFA ha dato parere negativo alla rimborsabilità. In generale con l'introduzione dei nuovi PT web based, nessun DPP-4 e incretine presenta la rimborsabilità in associazione a insulina (vedi sintesi normativa pag. 26).</p>