

Ottobre 2015

5

EDITORIALE

Metformina: dalle stalle alle stelle

FORUM CLINICO

A proposito della metformina

Uso degli antidiabetici nel Veneto

Rivedere l'uso degli inibitori della pompa protonica

Il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna

ANZIANI e FARMACI

Le reazioni avverse nella popolazione anziana

NOVITÀ SULLE REAZIONI AVVERSE

**SINTESI
NORMATIVA IN
AMBITO SANITARIO**

G.U. Dal 1.7 al
15.10 .2015

e Normativa regionale

**ATTUALITÀ IN
TERAPIA**

Empagliflozin
Canagliflozin

NET luglio-15 Ottobre 2015

POLITICHE DEL FARMACO

Ezetimibe per il colesterolo alto

NEWS: Finalmente.....



InfoFarma

**INFORMAZIONE INDIPENDENTE
E
AGGIORNAMENTO SANITARIO**



L Bozzini

Farmacista Verona

METFORMINA: DALLE STALLE ALLE STELLE

La sapienza e la giustizia cominciarono ad abbandonare la terra allorquando i dotti, organizzati in sette, cominciarono a usare la loro dottrina a scopo di lucro.

Giordano Bruno Da "De Immenso"

Il diabete si caratterizza per eccessivi valori di glucosio nel sangue, dannosi per l'organismo. Nelle persone con diabete mellito di tipo 2 (DM2), la forma più comune di diabete, non si ha il controllo della glicemia, in quanto le cellule adipose e muscolari, che di solito rispondono all'insulina eliminando l'eccesso dello zucchero nel sangue, sono meno sensibili all'azione dell'ormone pancreatico. Il DM2 può essere controllato con la dieta e l'esercizio fisico e, nel caso di loro inadeguatezza, con l'aggiunta di farmaci antidiabetici, ognuno dei quali agisce con meccanismo diverso.

La metformina, una biguanide, riduce la glicemia stimolando la ricaptazione periferica del glucosio, sopprimendo un'eccessiva produzione epatica di tale zucchero per inibizione del processo di sintesi (gluconeogenesi) e/o del rilascio dello stesso dal glicogeno (glicogenolisi). In base a studi recenti, si ipotizza che l'antidiabetico agisca con un nuovo meccanismo, antagonizzando cioè l'azione del glucagone¹.

Gli studi clinici sui nuovi farmaci tendono, di solito, a sopravvalutarne gli effetti favorevoli, mentre quelli indesiderati, per vari motivi, non sono del tutto rilevati. È pertanto insolito che, con il trascorrere del tempo, a un farmaco siano riconosciute una minore tossicità, una maggiore efficacia e una più ampia gamma di impieghi inizialmente prospettati. E questo ciò che è avvenuto per la metformina. Per decenni tale farmaco è stato male conosciuto, screditato se non diffamato, in molti paesi vietato, mentre oggi è uno dei più prescritti nel mondo.

La sintesi della metformina risale al 1922, mentre solo qualche anno dopo fu descritto il suo effetto ipoglicemizzante, con un minor numero di eventi avversi gastrointestinali rispetto a prodotti in precedenza utilizzati. Negli stessi anni, tuttavia, il trattamento del diabete fu affrontato principalmente mediante la somministrazione di insulina (da poco ottenuta per via estrattiva), che

distrasse l'interesse verso altri farmaci ipoglicemizzanti. In uno studio, pubblicato nel 1957, Jean Sterne per primo ha evidenziato l'azione ipoglicemizzante orale della metformina in soggetti con DM2, ma non in quelli non diabetici². Questo medicinale, da allora denominato Glucophage® (mangiatore di glucosio), era prodotto da una piccola azienda francese (Laboratoires Aron).

Sempre nel corso degli anni 50 del secolo scorso, risultati simili furono pubblicati per un altro farmaco antidiabetico della classe delle biguanidi, la fenformina, fortemente promossa e commercializzata in tutto il mondo dalla Ciba-Geigy, mentre l'impiego della metformina era preferito soprattutto in Francia e Scozia.

Nel 1959 fu segnalata la possibile esistenza di un'associazione tra fenformina ed acidosi lattica, anche se tale evenienza non ebbe, purtroppo, la dovuta attenzione. Nel corso degli anni successivi aumentarono le segnalazioni di acidosi lattica e di decessi correlate alla fenformina, ma fu solo a partire dagli anni 70 che il problema venne seriamente affrontato dalla comunità scientifica e dall'autorità sanitaria, tanto da portare al suo ritiro dal mercato, per ragioni di sicurezza, nella maggior parte dei paesi del mondo (negli USA, nel 1977)³.

Per inciso: in Italia, la fenformina, presente in associazione a clorpropamide nelle specialità Bidiabe®, è rimasta in commercio fino alla fine del 2013, ed è stata ritirata dopo denuncia di associazioni di malati e della Società Italiana di Diabetologia. In particolare quest'ultima ha espresso "il suo profondo apprezzamento per la decisione di Sanofi (titolare a quell'epoca del medicinale), dato che a settembre i diabetologi italiani avevano attirato l'attenzione su fatto che diverse migliaia di pazienti nel nostro Paese fossero ancora in terapia con detto farmaco, da sempre considerato pericoloso e per questo sostituito praticamente in tutto il mondo con la ben più sicura metformina".

In realtà, dalle autorità sanitarie dei vari paesi furono dettate severe restrizioni anche alla prescrizione di quest'ultima, nonostante la diversa farmacocinetica dei due farmaci.

La fenformina è infatti metabolizzata nel fegato da CYP2D6, e il suo metabolismo può differire a causa del polimorfismo di tale citocromo (pericolo di accumulo). La metformina è invece escreta per via renale e tutte le gravi segnalazioni di una sua associazione con acidosi lattica e di decessi si sono manifestate in caso di overdose o nelle persone con insufficienza renale severa^{4,5}.

Di conseguenza la fenformina, che mostra un'efficacia ipoglicemizzante pari alla metformina, presenta un ben più elevato rischio di pericolosa acidosi lattica.

Studi successivi di confronto tra metformina e clorpropamide evidenziarono che il controllo della glicemia era lo stesso con entrambi i farmaci, ma i pazienti in terapia con metformina avevano avuto minori problemi di ipoglicemia, oltre che perdere peso, mentre quelli trattati con la sulfanilurea avevano guadagnato peso^{6,7}. Nonostante l'acquisizione di tali dati, e di altri similari pubblicati in riviste qualificate, l'utilizzo della metformina su vasta scala nei vari paesi del mondo necessitò di molto tempo, e ciò sempre a causa di paure ingiustificate di acidosi lattica.

Tra le molte indagini condotte negli anni successivi, la più importante ed autorevole è stata l'UK Prospective Diabetes Study, una ricerca clinica di grandi dimensioni, durata 20 anni (dal 1977 al 1997, con ulteriore verifica a 10 anni dalla fine), in cui sono stati testati vari tipi di trattamento dell'iperglicemia (dieta, sulfoniluree, metformina, insulina) e dell'ipertensione arteriosa sistemica (ACE-inibitori, betabloccanti) in persone con DM2⁸.

Per quanto concerne il DM2, è emerso che, rispetto al trattamento standard (solo dieta), il trattamento intensivo con metformina era associato a riduzione del 32% del rischio di complicanze, del 42% del rischio di mortalità per cause correlate al diabete e del 36% del rischio di mortalità per qualsiasi causa. Quale risultato, la metformina è diventata il trattamento di prima scelta dei soggetti obesi con DM2. Analisi successive per sottogruppi di pazienti hanno dimostrato che la metformina aveva effetti protettivi vascolari simili in tutti i pazienti. Sono stati tuttavia necessari una decina di anni perché questi risultati si traducevano in raccomandazioni

ufficiali, fino a che, nel 2012, da parte di esperti diabetologi di Stati Uniti ed Europa è stato dichiarato che la metformina è il farmaco di prima scelta per tutti i pazienti con DM2⁹.

La posizione delle due associazioni è stata ribadita nella revisione delle linee guida del trattamento del DM2 attuata e pubblicata nel 2015¹⁰.

La storia non è ancora terminata. Il farmaco è ora prescritto anche per trattare la sindrome dell'ovaio policistico, il diabete gestazionale e sta mostrando promettente interesse nel trattamento di alcune neoplasie.

Riferimenti bibliografici

1. Russell AM et al. Biguanides suppress hepatic glucagon signaling by decreasing production of cyclic AMP. *Nature* 2013; 494: 256–260
2. Sterne J. Du nouveau dans les antidiabétiques. *La NN dimethylamine guanil guanide (N.N.D.G.) Maroc Med* 1957; 36: 1295–1296.
3. Luft D et al. Lactic acidosis in biguanide-treated diabetics: a review of 330 cases. *Diabetologia* 1978;14:75–87
4. Stade AM et al. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence. A review of case reports. *J Intern Med* 2004; 255:179–87.
5. Pernicova I. Metformin: mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nature Reviews Endocrinology* 2014;10:143–156
6. Clarke BF et al. Comparison of chlorpropamide and metformin treatment on weight and blood-glucose response of uncontrolled obese diabetics. *Lancet* 1968;1:123–6
7. Clarke BF Comparison of metformin and chlorpropamide in non-obese, maturity-onset diabetics uncontrolled by diet. *Br Med J* 1977; 2: 1576–8
8. UK Prospective Diabetes Study UK (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837–53
9. Inzucchi S E. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35: 1364–1379
10. Inzucchi SE et al Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38:140–49

L. Bozzini
Farmacista. Verona.

A PROPOSITO DELLA METFORMINA Profilo farmacologico, ruolo e utilizzo

La metformina ha un ruolo fondamentale nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 (DM2), sia in monoterapia sia come terapia aggiuntiva ad ogni altro farmaco ipoglicemizzante oggi disponibile. Il farmaco svolge la sua azione soprattutto nelle condizioni di insulino-resistenza, ripristinando la sensibilità dei tessuti all'azione dell'insulina senza influenzarne direttamente la secrezione.

La metformina è in grado di diminuire la glicemia a digiuno e post-prandiale soprattutto riducendo la produzione epatica di glucosio e aumentando il suo assorbimento periferico. Queste azioni sono il risultato di un'augmentata risposta all'insulina e pertanto richiedono la presenza di insulina. Il suo impiego non si associa ad aumento di peso, assai raramente induce acidosi lattica, può causare disturbi gastrointestinali come principali effetti avversi.

Farmacocinetica

Dopo somministrazione orale, la metformina è assorbita nel tratto gastrointestinale con una biodisponibilità orale del 50-60%, e si distribuisce ampiamente nei tessuti. L'assorbimento del farmaco è analogo se somministrato come singola dose a rilascio ritardato, oppure se la stessa dose è assunta in dosi separate. Non si lega significativamente alle proteine plasmatiche e raggiunge una condizione di *steady state* in 24-48 ore. L'emivita plasmatica è di circa 3,5 ore. La metformina non va incontro a metabolismo epatico e oltre il 90% è escreta immodificata con le urine.

Indicazioni

Secondo il materiale informativo delle numerose formulazioni di specialità o generici contenenti metformina, la sua indicazione è nel trattamento del DM2, in particolare nei pazienti in sovrappeso, quando il regime alimentare e l'esercizio fisico, da soli, non sono sufficienti per un adeguato controllo della glicemia¹. Il farmaco può essere utilizzato in monoterapia o insieme ad altri antidiabetici orali o ad insulina¹. Secondo le linee guida per il trattamento del diabete di Stati Uniti ed Europa, la metformina è il farmaco di prima scelta per tutti i pazienti con DM2^{2,3}.

La metformina è attualmente utilizzata anche per il trattamento del diabete gestazionale e dell'ovaio policistico (uso off label).

Controindicazioni

In grassetto sono riportate le controindicazioni ufficiali riportate nella scheda tecnica delle specialità e dei generici a base di metformina.

- **Ipersensibilità a metformina cloridrato o ad uno degli eccipienti¹**
- **Chetoacidosi diabetica, pre-coma diabetico¹**
- **Insufficienza renale o disfunzione renale: clearance creatinina (ClCr) < 60 ml/min¹**

Nell'aprile 2011, l'AIFA, in collaborazione con FOFI, SID, AMD, SIMG, SIF e SIFO, ha fornito una serie di raccomandazioni sull'utilizzo dei medicinali a base di metformina nella gestione del DM2⁴. Per quanto riguarda la presenza nel paziente di malattia renale, è stato ribadito di "evitare l'uso di metformina in caso di grave insufficienza renale o disfunzione renale cronica (filtrato stimato <60 ml/min; assolutamente controindicato per filtrato stimato <30 ml/min)"⁴.

La controindicazione all'impiego della metformina nell'insufficienza renale deriva dal fatto che, per circa il 90%, è escreta immodificata mediante ultrafiltrazione glomerulare e secrezione tubulare; per tale motivo, in caso di patologia renale, esiste il rischio di accumulo del farmaco nell'organismo e di conseguente acidosi lattica. Da qui è derivata l'indicazione di sospendere il trattamento con metformina nei soggetti con ClCr <60 ml/min. Tuttavia, in questi ultimi anni tale divieto è stato oggetto di dibattito e di revisione^{5,6}, tanto da suggerire che la metformina non dovrebbe essere controindicata nei pazienti con ClCr <60 ml/min, mentre, per valori di ClCr compresi tra 30-60 ml/min, si dovrebbe ridurre il dosaggio^{7,8}.

A tale proposito, le linee guida americane ed europee, aggiornate al 2015, non controindicano ora la metformina, il cui impiego è ora esteso anche a soggetti con insufficienza renale di grado lieve-moderato, purché stabile e regolarmente monitorata, con un dosaggio opportunamente ridotto. Una ClCr di 30 ml/min può essere un livello adeguato al quale considerare la sospensione del

farmaco³, anche se alcuni pazienti con funzionalità renale ancora più ridotta possono tollerare piccole dosi.

I pazienti con compromissione renale dovrebbero sospendere la metformina se si manifestano vomito, stati febbrili, diarrea o scarsa perfusione tissutale. Non ha senso misurare di routine il livello dei lattati sierici per determinare la sicurezza di metformina in quanto ciò non predice i soggetti a rischio di acidosi lattica⁹.

La stima del filtrato deve essere eseguita ad intervalli regolari (ogni anno nei soggetti con funzione renale nella norma e ogni 6 mesi nei pazienti anziani o con funzione renale ridotta). Tale parametro deve essere monitorato anche in situazioni in cui la funzionalità renale può subire rapide modifiche, per esempio all'inizio di una terapia antipertensiva, diuretica o con FANS⁴.

- Condizioni acute con possibilità di alterazione della funzione renale come: disidratazione, infezione grave, shock, somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati¹.

- Malattie acute o croniche che possano provocare ipossia tissutale come: insufficienza cardiaca o respiratoria, recente infarto miocardico, shock. Insufficienza epatica, intossicazione acuta da alcol, alcolismo¹.

Come si può notare, le controindicazioni tengono conto soprattutto del rischio di acidosi lattica che la metformina può accentuare in tali condizioni cliniche, dal momento che la produzione di lattato aumenta in caso di rallentata eliminazione renale del farmaco o di ipossia tissutale.

Rispetto alle controindicazioni ufficiali del materiale informativo dei prodotti a base di metformina¹, le raccomandazioni AIFA 2011 risultano un po' più attenuate, dal momento che suggeriscono di "sospendere, se possibile, temporaneamente il trattamento con metformina in corso di condizioni cliniche acute potenzialmente in grado di alterare la funzionalità renale, quali ipotensione grave, disidratazione o infezioni gravi"⁴; ed inoltre di "sospendere per un breve periodo (due giorni prima fino ad un giorno dopo) il trattamento con metformina in corso di interventi chirurgici, somministrazione intravascolare di mezzi di contrasto a base di iodio o altra procedura che possa comportare un rischio di insufficienza renale acuta"⁴.

Il documento AIFA raccomanda anche di "evitare l'uso di metformina in caso di patologie acute o croniche che possono causare ipossia tissutale

(insufficienza respiratoria, scompenso cardiaco acuto, infarto miocardico recente, shock), di digiuno o malnutrizione, di insufficienza epatica, di intossicazione acuta da alcool e alcolismo, condizioni nelle quali vi è un aumentato rischio di acidosi lattica"⁴.

I dati oggi disponibili suggeriscono che la metformina può essere quantomeno utile nelle persone con scompenso cardiaco. A questo proposito, AIFA riporta i risultati di una revisione sistematica, pubblicata nel 2007 sull'impiego dei farmaci antidiabetici nel soggetto scompensato¹⁰, le cui conclusioni sono le seguenti: "L'uso dei farmaci per il controllo del diabete nei soggetti con scompenso cardiaco è fondamentale, ma ci sono notevoli differenze fra i diversi trattamenti.

Dalla revisione emerge che l'unico antidiabetico che appare non associato ad importanti effetti avversi nei soggetti scompensati è la metformina, di cui, di conseguenza, in tale condizione si consiglia l'impiego"¹¹. Il grado dello scompenso non può tuttavia prevedere la probabilità di beneficio. Il farmaco non va comunque prescritto in soggetti con insufficienza cardiaca sintomatica a riposo o con minimo sforzo, in cui gli obiettivi del controllo della glicemia sono diversi da quelli dei pazienti più allentati¹².

I soggetti in stato di salute generale per altri versi accettabile, probabilmente possono essere trattati con metformina in presenza di malattie renali, cardiache o altre condizioni di comorbidità, in cui, a seconda della loro gravità, la dose di metformina può essere ridotta¹². I pazienti devono essere sempre avvertiti di sospendere il farmaco se sviluppano una qualsiasi malattia acuta in grado di predisporli a disidratazione o a scarsa perfusione tissutale.

Una particolare attenzione va esercitata nei confronti dei pazienti diabetici in cura con metformina in cui si renda necessaria la somministrazione di mezzi di contrasto iodati, e ciò per il rischio di induzione di insufficienza renale acuta e conseguente accumulo del farmaco nell'organismo.

Per riassumere: la metformina non va utilizzata in caso di rischio elevato di acidosi lattica, possibile in presenza di patologie cardiache con scompenso cardiaco o infarto miocardico in fase acuta; di patologie polmonari con scompenso respiratorio, che possano causare ipossia centrale o perfusione periferica ridotta; di grave alterazione della funzionalità renale; di infezioni gravi.

Anche altre condizioni patologiche, quali insufficienza epatica severa, trauma grave, intossicazione acuta da alcool ed alcolismo controindicano l'uso di metformina.

In pazienti che si trovano nelle suddette condizioni è necessario ricorrere a un trattamento insulinico.

Merita un breve approfondimento il problema dell'impiego di metformina in pazienti con DM2 e

insufficienza renale, oggetto di ampie discussioni a livello internazionale tra nefrologi, diabetologi, radiologi. Rispetto a una generica controindicazione che ne vietava l'impiego in caso di tasso di filtrazione glomerulare (eGFR) <60 ml/min, esistono attualmente linee guida, approvate da varie associazioni scientifiche a livello internazionale, che concordano nel proporre il suo uso su soglie diverse di eGFR⁶. Nella tabella sono riportate le raccomandazioni attualmente più accreditate⁶.

Raccomandazioni proposte per l'uso di metformina a seconda dell'eGFR

Valore di eGFR (ml/min per 1,73 m ²)	Comportamento
≥ 60	<ul style="list-style-type: none"> ○ Nessuna controindicazione renale alla metformina
< 60 e ≥ 45	<ul style="list-style-type: none"> ○ Continuare l'impiego ○ Aumentare il controllo della funzionalità renale (ogni 3-6 mesi)
< 45 e > 30	<ul style="list-style-type: none"> ○ Prescrivere la metformina con cautela ○ Utilizzare un dosaggio inferiore (ad es., 50% o metà della dose massimale) ○ Controllare rigorosamente la funzionalità renale (ogni 3 mesi) ○ Non iniziare metformina in nuovi pazienti

Ulteriori cautele sono richieste in pazienti a rischio di danno renale acuto o con prevedibili fluttuazioni significative dello stato renale, in base alla storia pregressa, altre comorbidità, albuminuria, farmaci che potenzialmente possono interagire (ad es, potenti diuretici o agenti nefrotossici).

Effetti avversi

- **Gastrointestinali**

Molto comuni (> 1 paziente su 10 trattati): nausea, vomito, diarrea, gonfiore e dolore addominale, perdita dell'appetito, alterazioni del gusto. Questi effetti indesiderati si verificano più di frequente durante l'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. Per prevenirli si raccomanda di assumere la metformina in due o tre dosi giornaliere durante o dopo i pasti. In linea con la pratica clinica consolidata, un graduale incremento della dose può ridurre il problema dell'intolleranza gastrointestinale¹.

Non è infrequente che un paziente, che ha tollerato per molti anni la metformina, possa sviluppare eventi avversi gastrointestinali. È opportuno interrompere l'impiego di metformina nei soggetti che sviluppano disturbi gastrointestinali per accertare se responsabile sia l'antidiabetico. In uno studio retrospettivo, gli effetti gastrointestinali sono insorti in circa la metà dei pazienti trattati con

metformina a rilascio prolungato rispetto a quelli trattati con metformina standard¹³.

- **Malassorbimento della vitamina B₁₂**

La metformina determina in alcuni pazienti diminuzione dell'assorbimento di vitamina B₁₂ con riduzione dei livelli sierici durante l'utilizzo del farmaco a lungo termine. Tale riduzione, in genere, sembra essere priva di significatività clinica (<0,01%). Si raccomanda di prendere in considerazione tale evento nei pazienti con anemia megaloblastica¹. In uno studio controllato verso placebo, le concentrazioni di vitamina B₁₂ al di sotto del range di riferimento sono state osservate nel 18,2% dei pazienti trattati con metformina e carenza di vitamina B₁₂ in quasi il 10% (dopo quattro anni). Questo è stato nettamente superiore nel gruppo di controllo¹⁴. Nei soggetti in trattamento con metformina è prudente misurare la vitamina B₁₂ ogni anno, e prescrivere vitamina B₁₂ se le concentrazioni sono al di sotto del range di riferimento.

- **Alterazioni nei test di funzionalità epatica o epatite**

Sono eventi apparsi raramente, che si sono risolti in seguito a interruzione del trattamento con metformina¹.

- **Cute e tessuto sottocutaneo**

Molto rari: eritema, prurito, orticaria¹.

- **Acidosi lattica**

Il Bollettino di Farmacovigilanza dell'AIFA n. 61 del 5 maggio 2010¹⁵ segnala quanto segue: "Una revisione Cochrane¹⁶ è giunta a concludere che, sulla base dei dati pubblicati in letteratura, non si può affermare che la metformina si associ all'acidosi lattica più di quanto accada per gli altri farmaci ipoglicemizzanti.

Le biguanidi possono aumentare l'accumulo di acido lattico in certe circostanze, tant'è vero che la fenformina è stata ritirata dal commercio perché si associava a un tasso di acidosi lattica variabile tra 40 e 60 casi ogni 100.000 anni-paziente. La metformina ha una struttura molecolare e una farmacocinetica diversa dalla fenformina e un'incidenza stimata di acidosi lattica, partendo da studi di popolazione, mediamente di 3 casi ogni 100.000 anni-paziente¹⁶.

Nella revisione sistematica sono stati identificati 347 studi fra trial prospettici e studi osservazionali condotti su pazienti con diabete di tipo 2 trattati con metformina, da sola o in associazione con altri farmaci, confrontata con placebo o con altri farmaci ipoglicemizzanti¹⁶. All'analisi dei risultati non sono emersi casi, fatali o non, di acidosi lattica in 70.490 anni-paziente di metformina così come in 55.451 anni-paziente di altre terapie ipoglicemizzanti.

In sostanza si può stimare un'incidenza massima di acidosi lattica di 4,3 casi per 100.000 anni paziente con la metformina e di 5,4 casi per 100.000 anni-paziente con gli altri farmaci. Non ci sarebbe quindi alcuna differenza di rischio di acidosi lattica tra la metformina e le altre terapie. Tra l'altro anche la valutazione dell'acido lattico nel sangue dei trattati con metformina non mostrava livelli significativamente maggiori rispetto a quelli dei pazienti in terapia con altri ipoglicemizzanti¹⁶.

In caso di sospetta acidosi metabolica, occorre sospendere la somministrazione di metformina e il paziente deve essere ricoverato immediatamente. Dal momento che la metformina è eliminabile con la dialisi, si raccomanda di sottoporre tempestivamente a emodialisi i pazienti con acidosi lattica dovuta alla metformina, al fine di correggere l'acidosi ed eliminare l'accumulo del farmaco¹⁷.

Le conclusioni di AIFA¹⁵:

- L'uso della metformina non implica un aumento di rischio di acidosi lattica rispetto agli altri ipoglicemizzanti.

- La revisione Cochrane però non è in grado di analizzare situazioni particolari, per esempio le condizioni di ipossia, nelle quali il farmaco potrebbe

invece aumentare il rischio di acidosi lattica. Per questo i ricercatori auspicano la realizzazione di nuovi studi al riguardo.

- Nella pratica clinica occorre avere sempre cautela, riconoscendo precocemente gli indici dell'acidosi lattica ed evitando di somministrare il farmaco in condizioni che già di per sé favoriscono l'acidosi lattica, come per esempio l'insufficienza renale.

Metformina e Gravidanza

La scheda tecnica dei prodotti a base di metformina afferma che "quando la paziente ha in programma una gravidanza e durante la gravidanza stessa, il diabete non va trattato con metformina ma è opportuno usare l'insulina per mantenere la glicemia più vicina possibile al normale, in modo da ridurre i rischi di malformazione fetale associati a livelli di glicemia anormali"¹. In realtà, i dati relativi all'impiego della metformina in gravidanza sono rassicuranti in termini di rischio di anomalie congenite¹⁸. Oltre a ciò, l'iperglicemia è riconosciuta come teratogena e la sospensione del farmaco in presenza di una gravidanza (con o senza l'introduzione di insulina) può spesso tradursi in un'iperglicemia significativa, uno stato più pericoloso che la prosecuzione della metformina. Molti diabetologi continuano a prescrivere metformina durante la gravidanza, sospendendola solamente se insorge uno stato di pre-eclampsia¹².

Un ampio studio randomizzato ha dimostrato che nel diabete gestazionale la metformina è una valida alternativa all'insulina. Gli outcome perinatali sono risultati simili, anche se lo studio non era stato dimensionato per rilevare le differenze di mortalità perinatale¹⁹.

Va infine ricordato che la metformina è spesso utilizzata durante il primo trimestre di gravidanza in donne con sindrome dell'ovaio policistico (uso off label), in cui è dimostrato che il farmaco riduce significativamente il rischio di aborto.

Metformina e Allattamento

La metformina viene escreta nel latte materno. La scheda tecnica dei medicinali contenenti metformina controindica l'impiego del farmaco durante l'allattamento¹. Un documento di AIFA del 2013, dedicato all'argomento, riporta che "pur con i limiti dei piccoli campioni di nati esposti, l'allattamento al seno in corso di terapia materna con metformina non sembra determinare significativi effetti dannosi nel neonato"²⁰.

In generale, la letteratura scientifica sostiene che la metformina può essere considerata un farmaco sicuro

nel trattamento del DM2 nella donna che allatta. Il trattamento con tale farmaco durante l'allattamento è improbabile che possa determinare tossicità nel neonato allattato al seno. Dato il suo profilo di sicurezza, rispetto alle sulfaniluree, si consiglia di prendere in considerazione metformina come trattamento di prima linea durante l'allattamento se questo farmaco è appropriato per una determinata paziente²¹

Metformina e Pre-diabete

In uno studio randomizzato, la metformina ha ridotto di circa il 30% il rischio di sviluppare DM2 in soggetti ad alto rischio. Va tuttavia segnalato che, nello stesso studio, interventi basati su dieta ed esercizio fisico sono risultati due volte più efficaci della metformina stessa nel prevenire la patologia²².

Conclusioni

Queste sono i punti principali da ricordare:

- **la metformina è il farmaco di prima scelta nel trattamento dell'iperglicemia nel DM2.**
- **il farmaco riduce la mortalità nei pazienti obesi con DM2.**
- **l'insorgenza di eventi avversi gastrointestinali è frequente ma, di solito, controllabile**
- **il rischio di acidosi lattica negli utilizzatori di metformina non sembra essere più alto rispetto ai non utilizzatori**
- **l'impiego di mezzi di contrasto iodato intravascolare in associazione con metformina può costituire il maggiore rischio di acidosi lattica**
- **la metformina può essere continuata nonostante alcune controindicazioni nelle informazioni sul prodotto se la dose è appropriatamente ridotta e sospesa nella fase acuta della malattia.**
- **le avvertenze circa l'uso della metformina in corso di gravidanza e allattamento dovrebbero essere riconsiderate.**

La metformina è realmente il farmaco di prima scelta nel trattamento del DM2?

La metformina presenta il migliore profilo di rischio-beneficio per il controllo glicemico, la riduzione del peso e la sicurezza d'impiego nei soggetti con DM2²³, tanto da essere raccomandata da *American Diabetes Association ed European*

Association for the Study of Diabetes quale farmaco di scelta nel trattamento di tale patologia²⁴. Nonostante ciò, a molti soggetti con DM2 non viene inizialmente prescritto tale farmaco.

In uno studio retrospettivo di coorte, condotto negli Stati Uniti su 15.516 diabetici di un'assicurazione privata, è stato evidenziato che solo il 57,8% era stato inizialmente trattato con metformina, il 23% con una sulfonilurea, il 6,1% con un tiazolidinedione, il 13,1% con un inibitore della DPP-4²⁵.

In base alla ricerca è emerso anche che i soggetti trattati dall'inizio con metformina avevano meno probabilità di ricorrere ad un secondo farmaco orale o a insulina per controllare la glicemia, rispetto a quelli trattati con gli altri antidiabetici: 25% versus 40%²⁵.

L'utilizzo iniziale di metformina aveva inoltre determinato un minor rischio di eventi avversi.

Rispetto ai pazienti trattati con tale antidiabetico, quanti erano ricorsi a una sulfonilurea presentavano un aumento significativo del rischio di visite al pronto soccorso per ipoglicemia (HR, 1.23) e di eventi avversi cardiovascolari (HR, 1.16). Quanti avevano iniziato con un tiazolidinedione avevano mostrato un aumento di nuove diagnosi di insufficienza cardiaca congestizia, anche se non significativo²⁵.

I carichi economici a carico dei pazienti per inibitori della DPP-4 e tiazolidinedioni sono risultati quasi 4 volte superiori a quelli della metformina e delle sulfoniluree²⁵.

Decenni di ricerche serie e ineccepibili sono a supporto della metformina quale farmaco di prima linea nel trattamento del DM2 proprio grazie alla sua capacità di ridurre l'emoglobina A1c con poca spesa, prevenire le complicanze e ridurre il trattamento di intensificazione terapeutica. Le controindicazioni sono poche, soprattutto alla luce dei recenti dati sulla sua sicurezza nella malattia renale cronica lieve - moderata e l'insufficienza cardiaca congestizia.

Da sola o in combinazione dovrebbe essere la terapia di scelta nella maggior parte dei pazienti con DM2²⁶. Quanti partecipano alla spesa farmaceutica, i responsabili politici e gli scienziati condividono ora la responsabilità di individuare e superare gli ostacoli che limitano l'inizio e l'impiego della metformina²⁶.

Sottoutilizzo di metformina nella malattia renale lieve-moderata

Secondo una recente indagine condotta su un database prescrittivo (National Health and Nutrition Examination Survey), è emerso che la metformina è utilizzata in un numero più ristretto dell'atteso di soggetti con DM2, e ciò a causa d'ingiustificate

preoccupazioni sul suo impiego in presenza di insufficienza renale lieve o moderata²⁷.

Responsabile di questo sottoutilizzo sarebbe il materiale informativo presente nella scheda tecnica del farmaco, troppo restrittivo e in grado di provocare prudenza e paure infondate in presenza di malattia renale.

L'indagine ha previsto la valutazione dei dati 2011-2012 di oltre 10 milioni di persone in terapia con farmaci antidiabetici orali, di cui il 90,4% presentava un eGFR >90 ml/min ed era in trattamento con metformina.

L'impiego del farmaco era sceso successivamente a seconda della riduzione dei valori di eGFR:

per eGFR tra 60 e 90 ml/min, a 80,6%;

per valori tra 45 e 60 ml/min, a 57,4%;

per valori tra 30 e 45 ml/min, a 48,6%.

Per i pazienti con eGFR <30 ml/min, limite al quale non si raccomanda l'uso di metformina, la percentuale d'impiego era del 17,9%²⁷.

Gli autori della ricerca hanno calcolato che, l'estensione della percentuale del 90,4%, rilevata pazienti con funzione renale normale, ai soggetti con eGFR tra 60-90 ml/min, avrebbe permesso l'utilizzo di metformina in altre 425.000 persone. Se poi l'antidiabetico fosse stato prescritto a quelli con eGFR fino a 30 ml/min, si sarebbero aggiunti altri 560.000 individui²⁷.

Il foglio illustrativo della metformina negli USA riporta una controindicazione all'uso del farmaco per valori di creatinemia >a 1,4 mg/dl nelle donne e >1,5 mg/dl negli uomini.

In Italia, la scheda tecnica dei prodotti a base di metformina segnala la controindicazione in caso di insufficienza renale o disfunzione renale con clearance creatinina <60 ml/min²⁸.

Nel corso degli ultimi anni vi è stato un consenso generale sempre maggiore di società scientifiche - American Diabetes Association (ADA) ed European Association for the Study of Diabetes (EASD), di studiosi e ricercatori diabetologi, sul fatto che il materiale informativo sulla metformina è troppo rigoroso relativamente all'insufficienza renale lieve-moderata.

Una recente presa di posizione congiunta di ADA e EASD sostiene che "dati sempre più numerosi dimostrano che i limiti attuali di sicurezza della metformina a livello renale possono essere eccessivamente restrittivi"³. Secondo ADA-EASD, "molti medici continuerebbero a prescrivere metformina anche con un eGFR al di sotto 45-60

ml/min, magari con aggiustamenti della dose tenendo conto di una ridotta clearance renale della sostanza.

Un criterio per la sospensione del farmaco è un eGFR <30 ml/min".³

Negli ultimi tempi sono giunte alla FDA petizioni di cittadini americani, sostenute e firmate (tra gli altri) da endocrinologi e diabetologi del Weill Cornell Medical College, dell'Università della Pennsylvania e di Yale, in cui si richiede che il limite di prescrivibilità della metformina, in caso di insufficienza renale lieve-moderata, sia meno rigido e sia espresso mediante la stima del filtrato glomerulare (eGFR), considerato il miglior indicatore complessivo della funzione renale.

In Europa è poco probabile che i titolari dei prodotti a base di metformina richiedano la revisione del materiale informativo, in quanto il farmaco è poco costoso ed è ampiamente prescritto. Tra l'altro, la revisione comporta una spesa a carico del richiedente. Dovrebbe pertanto essere un'iniziativa dell'autorità sanitaria europea (EMA), tutta a vantaggio dei pazienti e dei contribuenti, in quanto permetterebbe un maggiore utilizzo di un farmaco efficace e sicuro e di basso costo, oltre ad affrancare i prescrittori da potenziali responsabilità legali (uso della metformina off-label, per indicazioni attualmente sconsigliate, ecc).

USO DEGLI ANTIDIABETICI NEL VENETO**Primo semestre 2015**

La Regione Veneto con la L.R. n.24 dell'11 novembre 2011 si è dotata dello strumento legislativo che disciplina gli interventi rivolti alla prevenzione e cura del diabete mellito. Il piano Socio Sanitario Regionale Veneto (PSSR 2012-2016), nell'ottica di una gestione integrata del paziente, raccomanda l'implementazione di modelli organizzativi che favoriscano la continuità assistenziale. Il PDTA regionale per la gestione integrata del paziente con Diabete di tipo 2 (DM2)²⁹ è stato pubblicato con Deliberazione della Giunta Regionale n.759 del 14 maggio 2015.

Successivamente, sono state pubblicate le Linee d'indirizzo regionale per l'impiego dei farmaci per la

terapia del DM2³⁰. Il documento riporta anche gli indicatori della appropriatezza definiti dalla Regione Veneto per i farmaci ipoglicemizzanti.

Nella tabella sottostante sono riportati i risultati del primo semestre 2015 per l'ULSS 20 di Verona, confrontati con i risultati regionali dello stesso periodo (tabella 1).

Dagli obiettivi stabiliti dalla Regione, solo quello riferito all'utilizzo delle sulfoniluree e repaglinide (B.7.3 a e b) è superiore al valore soglia stabilito, sia nell'ULSS 20 che nell'intera Regione.

L'uso dei farmaci inibitori SGLT-2 è ancora irrilevante poiché i 3 principi attivi di questo gruppo terapeutico sono stati commercializzati nel secondo trimestre 2015.

Tabella 1. Indicatori di appropriatezza degli antidiabetici

	Indicatori di appropriatezza	ULSS 20 Verona	Regione Veneto
B7.1	Quota di assistiti* trattati con metformina non associata e associata sul totale degli assistiti* in trattamento con farmaci antidiabetici: ≥70%	70,4%	70,7%
B7.2	Quota di assistiti trattati con insulina non associata e associata sul totale degli assistiti in trattamento con farmaci antidiabetici: ≤30%	25,6%	27,60%
B7.3 (a)	Quota di assistiti trattati con con sulfoniluree oppure repaglinide non associate e associate sul totale degli assistiti in trattamento con farmaci antidiabetici inferiore o uguale al 30%,	44,6%	39,5%
B7.3 (b)	di cui gliclazide superiore o uguale al 70%	44,5%	35,1%
B7.4	Quota di assistiti trattati con inibitori DPP-4 non associati e associati sul totale degli assistiti in trattamento con farmaci antidiabetici: ≤20%	14,5%	9,9%
B7.5	Quota di assistiti trattati con agonisti GLP-1 non associati e associati sul totale degli assistiti in trattamento con farmaci antidiabetici : ≤5%	1,9%	1,8%
B7.6	Quota di assistiti trattati con inibitori SGLT-2 non associati e associati sul totale degli assistiti in trattamento con farmaci antidiabetici : ≤5%	0,3%	0,1%

*Per tutti gli indicatori, la quota di assistiti è riferita ai pazienti di età>18 anni

Riferimenti Bibliografici

1. Scheda tecnica di specialità o generici contenenti metformina (Glucophage, Metforal, Metfonorm, Metformina generici, ecc.)
2. Inzucchi S E. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35: 1364-1379
3. Inzucchi SE et al Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38:140-49
4. AIFA - Raccomandazioni sull'utilizzo dei medicinali a base di metformina nella gestione DM2 – In <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/raccomandazioni-sull%E2%80%99utilizzo-dei-medicinali-base-di-metformina-nella-gestione-del-diabete-m>
5. Nye HJ et al. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin Pract* 2011;118: c380-3
6. Lipska KJ et al. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011; 34:1431-7
7. Inzucchi SE et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014; 312:2668-75
8. Scheen AJ. Systematic review: metformin should not be contraindicated in patients with type 2 diabetes and mild to moderate renal impairment. *Evid Based Med* 2015;20:3 115 Published Online First: 31 March 2015
9. Roumie CL et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 157:601-10
10. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/metformina-nei-diabetici-con-scompenso>
11. Eurich DT et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007; 335: 497 doi:10.1136/bmj.39314.62017
12. Davoren P. Safe prescribing of metformin in diabetes. *Aust Prescr* 2014;37:2-5
13. Blonde L et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin* 2004;20:565-72
14. de Jager J et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c2181).
15. AIFA. ReA online n. 61 – 5 maggio 2010. Metformina e acidosi lattica da dimostrare. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/rea-online-n-61>
16. Salpeter S et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Reviews* 2010; DOI:10.1002/14651858.CD002967.pub4
17. Conclusioni scientifiche e motivi della modifica dei riassunti delle caratteristiche del prodotto presentati dall'EMA. In http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2001/200102064088/anx_4088_it.pdf
18. Gilbert C et al. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006; 86:658-63
19. Rowan JA et al. for the MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2003-15
20. <http://www.farmaciegravidanza.gov.it/content/metformina>
21. Glatstein MM et al. Use of hypoglycemic drugs during lactation. *Canadian Family Physician*. 2009; 55: 371-73
22. Knowler WC et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403
23. Bennett WL et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2011;154:602-613
24. Inzucchi SE et al Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38:140-49
25. Berkowitz SA et al. Initial choice of oral glucose-lowering medication for diabetes mellitus. *JAMA Intern Med*. 2014;174(12):1955-1962
26. Stern RJ et al. Metformin as initial oral therapy in type 2 diabetes. *JAMA*. 2015;313:2484-85. doi:10.1001/jama.2015.2765).
27. Flory JH, Hennessy S. Metformin use reduction in mild to moderate renal impairment: possible inappropriate curbing of use based on food and drug administration contraindications. *JAMA Intern Med*. 2015 Mar;175(3):458-9. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.6936
28. Scheda tecnica di specialità o generici contenenti metformina (Glucophage, Metforal, Metfonorm, Metformina generici, ecc.)
29. Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) regionale per la gestione integrata della persona con Diabete Tipo 2. Deliberazione della Giunta Regionale n.759 del 14 maggio 2015.
30. Linee d'indirizzo regionale per l'impiego dei farmaci per la terapia del diabete di tipo 2. Decreto Regione Veneto 182 del 1 luglio 2015

G. Bulighin¹;
M. Andretta²
1. Gastroenterologia
Ospedale Fracastoro
2. Dipartimento
farmaceutico
ULSS 20 Verona

RIVEDERE L'USO DEGLI INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA (PPI)

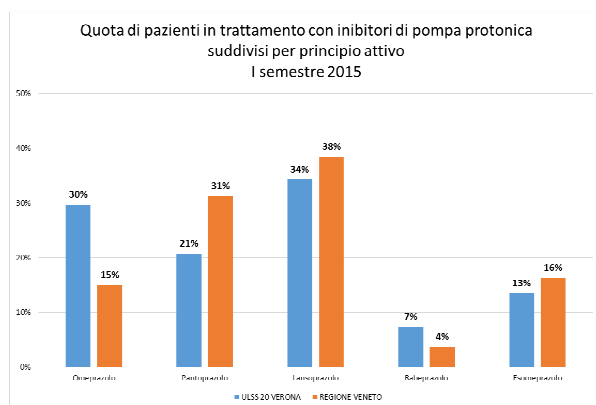
Alla luce delle linee d'indirizzo regionale per l'impiego dei PPI

I farmaci inibitori della pompa protonica (PPI) sono principi attivi importanti che hanno modificato radicalmente l'approccio clinico alla patologia digestiva acido correlata e sono tra i maggiormente prescritti nel mondo occidentale. Essi associano efficacia, alto profilo di sicurezza e pertanto sono particolarmente maneggevoli. Queste caratteristiche hanno portato ad un eccesso prescrittivo spesso al di là delle strette indicazioni cliniche.

Uso dei PPI

In Italia negli ultimi anni si è assistito ad un costante e significativo incremento del consumo dei PPI, passando da 21 DDD (dose definita giornaliera) /1000 abitanti nel 2003 a 74 nel 2013¹. Sempre nel 2013 nella regione Veneto il 16 % della popolazione ha avuto almeno una prescrizione di PPI¹.

I dati del primo semestre 2015, riferiti alla popolazione trattata ed espressi per principio attivo, sono rappresentati nel grafico 1.



Le "Linee d'indirizzo regionale per l'impiego degli inibitori di pompa protonica" di recente pubblicazione (Decreto n. 83 dell'8 aprile 2015)¹ oltre a ribadire le indicazioni d'impiego a carico del SSN, rispondono anche ad alcuni dei quesiti più frequenti riscontrati nella pratica clinica, supportando il clinico all'atto della prescrizione, troppo spesso dettata da criteri prudenziali e derivata dall'assunto, non dimostrato, di una totale innocuità di questi farmaci².

Azione dei PPI

I PPI agiscono potentemente sul controllo della secrezione gastrica sia basale che in seguito a stimolazione (riduzione della produzione acida giornaliera dell'80-95%)² andando ad inibire in maniera irreversibile l'enzima H⁺/K⁺ATPasi (pompa protonica). Poiché l'attivazione della pompa protonica è l'ultimo stadio del processo di secrezione acida, l'inibizione di questo enzima bloccherà la secrezione acida indotta da qualunque mediatore chimico (istamina, gastrina, acetil-colina).

I PPI sono profarmaci che richiedono un'attivazione in ambiente acido; dopo essere stati assorbiti nell'intestino tenue, passano nella circolazione sistemica, diffondono nelle cellule parietali, versante luminale, vengono intrappolati nei canalicoli secretori ed inattivano la pompa protonica irreversibilmente.

La secrezione di acido riprende solo quando nuove strutture della pompa vengono sintetizzate ed espresse sulla membrana luminale² e ciò spiega la lunga soppressione gastrica (24-48 ore) rispetto ad un'emivita di poche ore. Tale importante inibizione acida è responsabile dell'innalzamento dei livelli di gastrina con valori superiori ai 500 ng/L riscontrati in circa il 10% dei soggetti trattati².

Sono disponibili sei PPI per uso clinico:

omeprazolo 10 e 20 mg,
lansoprazolo 15 e 30 mg,
pantoprazolo 20 e 40 mg,
rabeprazolo 10 e 20 mg,
esomeprazolo 20 e 40 mg,
In formulazione orale vanno assunti 15-20 minuti prima di colazione.

Vengono metabolizzati dai citocromi epatici P450 (CYP) in particolare dal CYP2C19 e dal CYP3A4; l'epatopatia ne riduce drasticamente l'eliminazione. Interferiscono con il warfarin, il diazepam e la ciclosporina; innalzando il pH gastrico riducono l'assorbimento di ketoconazolo, ampicillina, sali di ferro, Ca⁺⁺ e vitamina B12².

La rimborsabilità dei PPI: le Note AIFA

Come è ben noto la prescrivibilità a carico del SSN di tale classe di farmaci è normata dalla nota AIFA 1 relativamente all'uso nella prevenzione di complicanze gravi a carico del tratto gastrointestinale alto (perforazione, sanguinamento, ostruzione) in corso di terapia cronica con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e ASA a basse dosi e dalla nota 48 relativamente all'uso nel breve e nel lungo termine della patologia peptica e da reflusso.

La profilassi migliore si ottiene con un'attenta analisi dei fattori di rischio, scegliendo il farmaco analgesico meno gastrolesivo (paracetamolo), partendo con bassi dosi e per brevi periodi, evitando di associare due farmaci (ASA+FANS), ricercando ed eventualmente eradicando l'infezione da *Helicobacter pylori* (Hp) se è previsto un trattamento prolungato. Questi agenti infatti sono sinergici in termini di gastrolesività³.

La terapia con i soli anticoagulanti o con i soli cortisonici⁴ non si è dimostrata lesiva nei confronti della mucosa gastroduodenale e non necessita pertanto di una protezione con PPI.

Nota AIFA 1: La prescrizione a carico del SSN è limitata:

alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore:

- in trattamento cronico con farmaci antiinfiammatori non steroidei
- in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi

purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio:

- storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante
- concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici
- età avanzata (pazienti con età >65 anni).

Nota AIFA 48: La prescrizione a carico del SSN è limitata ai seguenti periodi di trattamento ed alle seguenti condizioni:

- durata di trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane):
 - ulcera duodenale o gastrica positive per *Helicobacter pylori* (Hp)
 - per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione

- ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa (primo episodio)
- malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio)

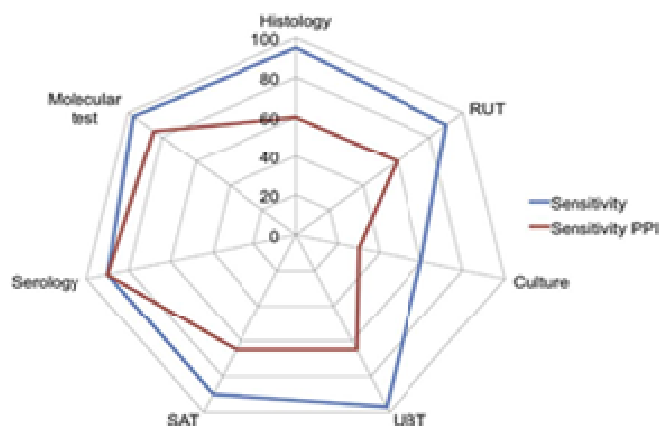
- durata di trattamento prolungata, da rivalutare dopo un anno:

- sindrome di Zollinger-Ellison
- ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa recidivante
- malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante)

Con la nota 48 si sottolinea l'importanza dell'eradicazione dell'infezione da Hp (terapia tripla, quadrupla, sequenziale, concomitante, tutte associate a PPI in doppia somministrazione) in tutti i pazienti portatori di ulcera peptica. Si raccomanda inoltre un controllo dell'avvenuta eradicazione in particolare in pazienti che hanno presentato complicanze come il sanguinamento gastrointestinale.

Per tali pazienti una volta eradicata l'infezione non si rende necessaria alcuna terapia di mantenimento con PPI. Si sottolinea che l'avvenuta eradicazione deve essere confermata da un test ad elevata sensibilità dopo sospensione dei PPI per almeno due settimane e degli antibiotici per almeno 4 settimane (vedi fig. 2).

Fig 2. Sensibilità dei differenti test per HP in relazione al trattamento con PPI



(RUT: rapid urease test, SAT: stool antigen test; UBT: urea breath test).

Relativamente alla dispepsia in particolare in pazienti di età inferiore ai 45 anni e senza sintomi di allarme risulta indicata la ricerca dell'Hp con test non invasivi (breath test ureasi o ricerca antigene fecale) e la conseguente eradicazione in caso di positività.

Nella malattia da reflusso gastroesofageo (RGE) con sintomi tipici (pirosi/rigurgito) con o senza esofagite, i PPI risultano i farmaci di scelta. Dopo un trattamento in acuto (4-8 settimane a seconda dei casi) nella gestione terapeutica a lungo termine le opzioni possono essere:

- a) trattamento *on demand*, alla comparsa dei sintomi o preventivamente,
- b) trattamento intermittente, generalmente per alcune settimane,
- c) trattamento continuativo al minimo dosaggio efficace.

La scelta andrà fatta in relazione alle caratteristiche cliniche del paziente ed in ogni caso si rende necessaria una rivalutazione clinica annuale⁵.

Più complessa appare la gestione dei pazienti con sintomi atipici (tosse, raucedine, asma, bolo faringeo) dove i PPI spesso giocano un ruolo molto limitato. Ad esempio, in caso di esofagite eosinofila o reflusso non acido è necessario valutare il ricorso ad altri farmaci⁵.

In pazienti con documentata diagnosi di esofago di Barrett, condizione caratterizzata dalla presenza di metaplasia intestinale in esofago, la terapia andrà continuata nel tempo per ottenere un'efficace inibizione gastracida ed una prevenzione efficace nei confronti dell'insorgenza dell'adenocarcinoma cardiaco^{6,7}.

Un punto cruciale è l'interruzione del trattamento che va modulato con dosi a scalare del farmaco per evitare possibili fenomeni di rebound acido⁸.

I rischi della soppressione acida

La secrezione gastracida risulta fondamentale non solo per la digestione e l'assorbimento di nutrienti fondamentali ma anche per ridurre la carica batterica presente nel tratto digerente.

Una prolungata inibizione gastracida determina una riduzione dell'assorbimento di ferro, di calcio, di magnesio e di vitamina B12 e concorre ad

innalzare e modificare la carica batterica intestinale.

Risultano aumentate, in particolare in soggetti defedati e che vivono in comunità, le infezioni polmonari¹⁰ e gastrointestinali¹¹ da Clostridium difficile, da Salmonella e da Campylobacter jejuni¹². Vi è inoltre un incremento del rischio di sindrome da contaminazione batterica dell'intestino tenue (SIBO)¹³ e di una forma particolare di colite microscopica, la colite linfocitica¹⁴ caratterizzata da diarrea cronica associata a disonia. Va inoltre sottolineato come spesso i PPI vengano prescritti in maniera acritica in pazienti con politerapie e polipatologie, pazienti indubbiamente delicati, ma che non ricevono un reale vantaggio da tali farmaci¹.

Lo sforzo pertanto, di fronte ad un indubbio sovrautilizzo dei PPI stimato intorno al 40-45% è quello di valutare criticamente la terapia alla dimissione ospedaliera¹⁵ e dopo visita specialistica, specificando la motivazione ed il tempo di utilizzo e fornendo anche chiare indicazioni sulla rimborsabilità o meno della prescrizione.

Le note AIFA vanno a comprendere buona parte delle indicazioni sostenute da forti evidenze cliniche ed in cui il rapporto costo/beneficio è particolarmente vantaggioso; ciò non toglie che validi motivi applicati al singolo paziente, in considerazione della particolare storia clinica, possano suggerire un impiego di questi farmaci dettato da principi di buona pratica clinica al di fuori dei criteri di rimborsabilità.

Indicatori di appropriatezza

Nelle Linee di indirizzo regionali sono riportati i tre indicatori di appropriatezza d'impiego dei PPI che rientrano tra quelli assegnati per il 2015 alle Aziende Sanitarie.

Secondo quanto riportato nella nota regionale n. 190461 del 6 maggio 2015, il conseguimento dell'obiettivo sarà valutato considerando il raggiungimento/mantenimento del valore soglia o il miglioramento rispetto al dato 2014.

Riportiamo per ciascuno la performance per l'Azienda ULSS 20 rispetto ai valori della Regione relativamente al primo trimestre 2015

1. Percentuale di pazienti in trattamento con IPP sul totale della popolazione: <13%

Per pazienti in trattamento con IPP si intendono i soggetti con età > 18 anni con la prescrizione di almeno una confezione di IPP in Nota 1 o Nota 48 rapportati alla popolazione con età > 18 anni

Azienda ULSS 20	Veneto
11,7	12,1

2. Percentuale di pazienti in trattamento con IPP senza criteri di rimborsabilità prevista dalla Nota AIFA 1 o dalla Nota AIFA 48 sul totale dei pazienti in trattamento con IPP: <20% (dato 2014)

Azienda ULSS 20	Veneto
52,2	50,2

3. n° di DDD di IPP consumate in ospedale sul totale di soggetti dimessi: <6

Come numero di DDD consumate in ospedale si intendono il numero di dosi di IPP trasmesse nel flusso FAROSP rapportate ai soggetti dimessi (dato riferito all'ospedale di San Bonifacio)

Azienda ULSS 20	Veneto
12	9

Riferimenti Bibliografici

- 1) Dgr n°83 Regione Veneto del 8 Aprile 2015 con allegato A
- 2) Goodman, Gilman Le basi farmacologiche della terapia Dodicesima edizione.2012. Cap 45 VI.4
- 3) Huang JQ et al. Role of Helicobacter pylori infection and non steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. Lancet 2002;359:14-22
- 4) Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. J Internal Med 1994; 236:619-32.
- 5) Katz o. et al. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. The American Journal of Gastroenterology 2013; 108 : 308-328
- 6) De Jonge et al. Acid suppression and surgical therapy for Barrett's Oesophagus. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2015; 29: 139-150
- 7) Lodrup AB et al. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. Scand J Gastroenterol 2013; 48:515-22

- 8) Dunbar et al. The effect of Proton pump inhibitors on Barrett's esophagus. Gastroenterol Clin N Am 2015; 44:415-424
- 9) Lam JR1, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. JAMA 2013; 310: 2435-42
- 10) Sarkar M1, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. Ann Intern Med. 2008; 149:391-8.
- 11) Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial Clostridium difficile infection. Arch Intern Med. 2010; 170:784-790.
- 12) Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. Aliment. Pharmacol. Ther 2011; 34: 1269-81
- 13) Lombardo, L.; Foti, M.; Ruggia, O. PPI related SIBO: clinical significance and risk factors. Digestive and Liver Diseases 2009; 41: S141-S141.
- 14) Munch A. et al. Microscopic colitis: clinical and Pathological prospective. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2015; 13: 228-236
- 15) Ladd AM, Panagopoulos G, Cohen J, Mar N, Graham R. Potential costs of inappropriate use of proton pump inhibitors. Am J Med Sci. 2014; 347: 446-51
- 16) Calvet X. Diagnosis of Helicobacter Pylori infection in the proton pump era. Gastroenterol Clin North A. 2015; 44: 507-18.

M Font
Dipartimento Farmaceutico
ULSS 20 Verona.

ALCUNE CONSIDERAZIONI SUL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELLA IPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA (IPB)

L'iperplasia prostatica benigna (IPB) è una malattia cronica caratterizzata dall'ingrossamento della ghiandola prostatica, che comporta sintomi delle basse vie urinarie (LUTS), legati alle fasi di riempimento e di svuotamento vescicale e al periodo post-minzionale, che interferiscono con la qualità di vita dei soggetti di sesso maschile¹. In base ai risultati istologici su studi autoptici, si stima che la sua prevalenza in uomini tra i 51 e i 60 anni sia superiore al 50% e che negli ultra 85enni possa raggiungere il 90%².

Il trattamento farmacologico dei pazienti con manifestazioni di LUTS per IPB prevede l'utilizzo, di principi attivi appartenenti a 2 classi farmacologiche: gli antagonisti dei ricettori alfa adrenergici (doxazosina, terazosina, alfuzosina,

tamsulosina e silodosina) e gli inibitori 5-alfa-reduttase (finasteride, dutasteride).

Le evidenze a supporto dell'uso dei fitoterapici sono scarse (pygeum africanum, serenoa repens, estratto di urtica, mepartricina). La monoterapia a base di serenoa repens (tranne quella estratta ad esano), di pygeum africanum oppure di mepartricina non dovrebbero essere considerate per migliorare i parametri soggettivi e oggettivi¹.

L'utilizzo nel Veneto nel periodo 2014 e primo trimestre del 2015 è riportato in tabella 1. La classe di maggior impiego sono gli antagonisti dei recettori alfa-adrenergici (alfa-litici), tuttavia la classe con maggior impatto sui costi è quella degli inibitori 5-alfa reduttasi (ARI) che rappresentano il 64% dei costi totali in entrambi i periodi. I fitoterapici (G04X), hanno un utilizzo trascurabile.

Tabella 1: uso dei farmaci per il trattamento dell' IPB nel Veneto

ATC	I° trimestre 2015		2014	
	Spesa Netta	Trattati	Spesa Netta	Trattati
Antagonisti dei recettori ALFA ADRENERGICI (G04CA)	1.488.926 (36%)	92.697 (84%)	6.019.406 (36%)	127.919 (90%)
Inibitori 5- ALFA REDUTTASI (G04CB)	2.686.376 (64%)	46.325 (42%)	10.894.774 (64%)	60.937 (43%)
ALTRI (G04X)	974 (0%)	16 (0%)	4.612 (0%)	31 (0%)
TOTALE	4.176.277	109.916*	16.918.794	142.097*

* il 33% dei pazienti nel 2014 e il 25% nel 2015 è stato trattato con due classi di farmaci

Gli antagonisti alfa adrenergici (Alfa-litici)

Sono considerati il trattamento di prima linea in pazienti con LUTS per il suo rapido inizio d'azione e la relativa tollerabilità. Forniscono un rapido sollievo sintomatico ma non riducono il rischio di complicanze legate alla progressione della malattia quale la ritenzione urinaria acuta e la chirurgia correlata alla IPB³.

Non risultano differenze sostanziali nell'efficacia e/o nella sicurezza per preferire uno dei principi attivi in particolare⁴. Anche se tutti i principi attivi della classe vantano attività ipotensiva,

doxazosina e terazosina hanno una attività vasodilatatrice più pronunciata. In Italia solo alcune specialità di doxazosina e terazosina hanno entrambe le indicazioni approvate. Tutti i principi attivi possono indurre ipotensione posturale⁵, che può manifestarsi soprattutto all'inizio del trattamento e che nei soggetti anziani potrebbe aumentare il rischio di cadute.

Per quanto riguarda l'attività di questi farmaci sulla sfera sessuale, questa sembra non interferire con la libido e potrebbe addirittura migliorare la funzione erettile, tuttavia possono causare una eiaculazione anomala, osservata più frequentemente con

tamsulosina e silodosina; in particolare tra gli alfa-litici, silodosina è quella che ha mostrato la maggiore incidenza di eiaculazione anomala⁴. Un altro potenziale effetto avverso correlato alla classe degli alfa-litici è la sindrome dell'iride a bandiera o intraoperative floppy iris syndrome (IFIS) durante l'intervento chirurgico di faco-emulsificazione della cataratta in alcuni pazienti in corso di trattamento o in precedenza trattati con tamsulosina. Tale variante della "Sindrome della piccola pupilla" è caratterizzata dalla combinazione di iride flaccida, che fluttua in risposta alle correnti di irrigazione durante l'intervento, di una progressiva miosi intraoperatoria, nonostante la dilatazione pre-operatoria con l'impiego degli usuali farmaci midriatrici e di un possibile prollasso dell'iride attraverso le incisioni eseguite per la faco-emulsificazione⁶.

L'interruzione di tamsulosina una o due settimane prima dell'intervento chirurgico di cataratta è considerata utile, ma su base aneddotica.

I benefici e la durata della sospensione della terapia del farmaco prima dell'intervento chirurgico non sono stati ancora stabiliti. L'inizio della terapia con tamsulosina nei pazienti nei quali è previsto l'intervento chirurgico di cataratta non è raccomandato⁶.

Dall'analisi dei vari principi attivi di questo gruppo nel Veneto (tabella 2) si osserva che il farmaco con un maggior numero di trattati è la tamsulosina (39% nel 2014; 36% nel primo trimestre del 2015) seguita da alfuzosina (25% e 24% rispettivamente).

Con un minor numero di trattati, silodosina è il principio attivo con maggior impatto sulla spesa nel primo trimestre 2015.

L'uso di questi farmaci potrebbe essere sottostimato in quanto, per la loro doppia indicazione (iperplasia prostatica e ipertensione), è possibile che alcune specialità, indicate solo per il trattamento dell'ipertensione, siano anche utilizzate per il trattamento concomitante dell'IPB.

Tabella 2: uso dei farmaci per IPB per principio attivo nel Veneto

ATC	Principio attivo	I° trim 2015		2014	
		Spesa Netta (%)	Trattati (%)	Spesa Netta (%)	Trattati (%)
G04CA	DOXAZOSINA	12.605 (0,3%)	832 (0,8%)	55.950 (0,3%)	1.217 (0,9%)
	ALFUZOSINA	492.566 (12%)	26.716 (24%)	2.081.874 (12%)	35.984 (25%)
	TAMSULOSINA	378.579 (9%)	40.008 (36%)	1.599.056 (9,5%)	54.830 (39%)
	TERAZOSINA	106.092 (2,5%)	9.261 (8%)	475.351 (3%)	12.311 (9%)
	SILODOSINA	499.083 (12%)	15.880 (14%)	1.807.173 (11%)	23.577(17%)
G04CB	FINASTERIDE	436.827 (10,5%)	14.332 (13%)	1.890.837 (11%)	19.129 (13%)
	DUTASTERIDE	2.249.548 (54%)	31.993 (31%)	9.003.937 (53%)	41.808 (29%)
G04CX	SERENOA REPENS	930,10 (0%)	15 (0%)	4.485 (0%)	30 (0%)
	MEPARTRICINA	44 (0%)	1 (0%)	127 (0%)	1 (0%)

Inibitori della 5-alfa-reduttase (5-ARI)

Agiscono inibendo in modo specifico l'enzima 5-alfa-reduttasi che converte il testosterone in diidrotestosterone (DHT), un ormone attivo intraprostatico. Il ridotto livello di DHT produce una riduzione del volume prostatico e un

aumento del flusso urinario, migliorando la sintomatologia e riducendo il rischio di ritenzione urinaria acuta ed un minor ricorso ad interventi chirurgici³. Hanno un inizio lento di azione e i trattamenti sono di lunga durata. Diminuiscono i valori di PSA.

Sono farmaci indicati in pazienti con LUTS da moderato a severo e con ingrossamento prostatico (le varie linee guida suggeriscono per volumi >30-40 mL e con valori di PSA $\geq 1,5$ ng/ml)^{1,4,7}.

Due sono i principi attivi commercializzati in Italia, finasteride e dutasteride. Il primo inibisce selettivamente l'isoforma 2 dell'enzima 5-ARI, localizzata principalmente nella prostata. La dutasteride agisce anche sull'isoenzima di tipo 1 presente soprattutto nella cute e nel fegato ed in misura minore nella prostata³.

I dati risultanti da confronti indiretti tra entrambi i farmaci, nonché da confronti diretti (studio EPICS) hanno mostrato che entrambi i farmaci sono ugualmente efficaci nel trattamento della LUTS. La riduzione dei sintomi dipende dal volume iniziale della prostata⁴.

I dati risultanti dallo studio EPICS, uno studio randomizzato e controllato che ha confrontato dutasteride e finasteride per un anno in pazienti con IPB sintomatica, non ha rilevato differenze di efficacia e sicurezza tra i due farmaci⁸.

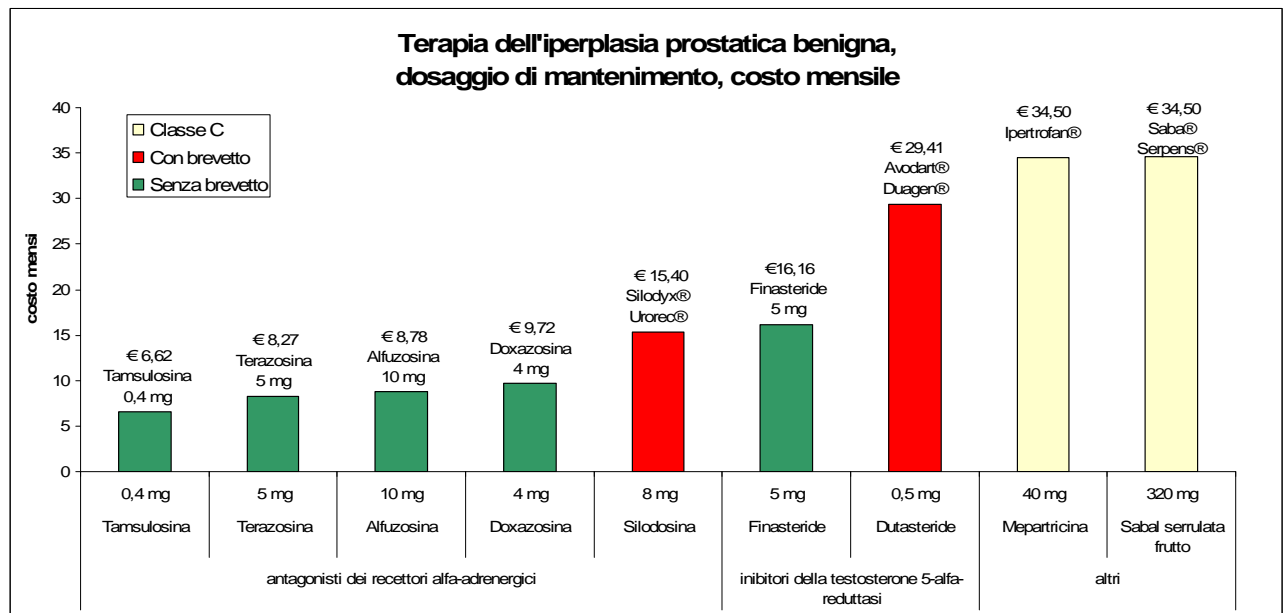
Alcuni studi osservazionali retrospettivi hanno mostrato una diminuzione del rischio di ricoveri

per diagnosi correlate all'IPB oppure d'interventi chirurgici per IPB maggiore con dutasteride rispetto a finasteride.

Per quanto riguarda il rischio di cancro prostatico, la differenza riscontrata tra i due farmaci non era significativa ma c'era un trend migliore per dutasteride⁹. Le limitazioni intrinseche a uno studio osservazionale retrospettivo rende necessari altri RCT per accertare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di entrambi i farmaci. In assenza di ulteriori dati sperimentali, varie linee guida considerano di fatto equivalenti entrambi i farmaci^{1,4,7}.

Dutasteride rappresenta, dopo tamsulosina, il principio attivo con maggior numero di trattati e il maggior impatto sulla spesa che raggiunge quest'anno il 54% di tutti i trattamenti per l'IPB. Dovuto agli effetti di finasteride sulla vascolarizzazione prostatica, il farmaco è stato utilizzato nel trattamento dell'ematuria dovuta a sanguinamento prostatico^{1,4}, tuttavia si tratta di una indicazione non approvata. E' stato ipotizzato anche un ruolo di finasteride nella prevenzione del sanguinamento durante la resezione transuretrale della prostata⁷.

Gráfico 1: confronto dei costi dei vari principi attivi per il trattamento dell'IPB



Terapia di associazione

L'associazione di trattamento di un alfa-litico con un inibitore 5-ARI è indicato, secondo alcune linee guida, nei pazienti con LUTS da moderata a severo, con ingrossamento prostatico e ridotta qualità di vita^{4,8}.

Nel primo trimestre del 2015 un 25% dei pazienti è stato sottoposto a terapie di associazione tra queste due classi terapeutiche.

Gli anticolinergici non sono considerati in queste analisi in quanto esclusi della rimborsabilità e con indicazione approvata limitata all'incontinenza da urgenza in pazienti con sindrome della vescica iperattiva.

Implicazioni sui costi della scelta dei principi attivi

In base a quanto riportato in precedenza per ciascuno dei principi attivi delle due classi di maggior impiego nel trattamento dell'IPB (alfa-litici e 5-ARI) e dal confronto dei costi del grafico 1 si evince che la spesa per questi trattamenti potrebbe essere consistentemente ridotta con una scelta più oculata dei principi attivi all'interno di ogni classe, atteso che non risultano evidenze a supporto della migliore efficacia e/o sicurezza per nessuno dei due principi attivi ancora con brevetto (silodosina tra gli alfa-litici e dutasteride per i 5-ARI).

Uno spostamento della prescrizione verso i principi attivi di minor costo potrebbe rappresentare un risparmio stimabile attorno al 60% della spesa netta corrispondente a queste due classi terapeutiche.

Riferimenti bibliografici

1. Linee Guida su LUTS associati a Iperplasia prostatica benigna. Associazione Urologi italiani (AURO). 2° versione aprile 2012.
2. Berry SJ; Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984; 132:474-9.
3. Dutasteride nell'iperplasia prostatica benigna. Commissione del Farmaco. Area Vasta Emilia Centrale-SSR Emilia-Romagna. 2014. <http://www.cfavec.it/Docs-prodotti-dalla-CRF2/Documenti-della-CRF/Dutasteride>
4. Gravas S; Bachmann A; Descazeau A et al: Management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS) incl Bening prostatic obstruction. European Association of Urology 2014.
5. British National Formulary. Drugs for genito-urinary disorders. Alpha-blockers. Ed 64. Sept 2012. www.bnf.org.
6. Importanti informazioni su "Intraoperative Floppy iris syndrome (IFIS) o sindrome dell'iride a bandiera e tamsulosin.

Nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e l'AIFA, l'agenzia italiana del farmaco. 11 agosto 2006.

7. American Urological Association guidelines : management of benign prostatic hyperplasia (BPH). Revised 2010.

8. Nickel JC; Gilling P; Tammela TL, et al: Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the enlarged prostate international comparator study (EPICS). BJU 2011; 108:388-94.

9. Cindolo L; Fanizza C; Romero M et al: The effects of dutasteride and finasteride on BPH-related hospitalization, surgery and prostate cancer diagnosis:a record linkage analysis. World J Urol 2013; 31:665-71.

U. Gallo
DD. Tinjala
P. Bano
M. Galdarossa
AM. Grion

Dip. Interaziendale
Politiche del
Farmaco,
ULSS 16 Padova

LE REAZIONI AVVERSE NELLA POPOLAZIONE ANZIANA Epidemiologia, fattori di rischio e prevenzione

Le reazioni avverse a farmaci (ADRs) in soggetti anziani rappresentano ad oggi un importante problema di salute pubblica. Il presente articolo vuole fornire ai medici prescrittori l'attuale dimensione della cosiddetta "patologia iatrogena" e alcuni semplici suggerimenti utili per una corretta prevenzione delle ADRs nella pratica clinica quotidiana nel paziente anziano.

Introduzione

Ancora oggi le reazioni avverse ai farmaci (ADRs, adverse drug reactions) sono percepite come eventi poco frequenti nonostante numerose indagini epidemiologiche dimostrino quanto siano clinicamente (ed economicamente) meritevoli di attenzione. In questo ultimo decennio, complice il progressivo invecchiamento della popolazione e la crescente polifarmacoterapia associata alla cronicità, sta emergendo la cosiddetta "patologia iatrogena" che costituisce, specie nei paesi industrializzati, una delle principali problematiche sanitarie del momento.

In particolare, i ricoveri correlati ad ADRs negli anziani sono in continuo e costante aumento, con un aggravio di costi a carico dei servizi sanitari. A questo proposito, uno studio olandese ha evidenziato che, nel periodo 1981-2007, il numero di ricoveri causati da ADRs in età geriatrica sono aumentati del 143%¹.

Definizione e classificazione delle ADRs

L'attuale normativa europea definisce una reazione avversa a un farmaco come un "effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale"². In questa definizione sono ricompresi, oltre alle reazioni che possono normalmente manifestarsi nel corso del corretto uso del farmaco, anche tutti gli eventi che possono insorgere a seguito di un suo impiego inappropriato (es. uso off-label) ovvero a un errore terapeutico (es. errorea somministrazione).

Le ADRs possono essere suddivise nelle seguenti due principali tipologie^{3,4}:

- reazioni di tipo A (Augmented): rappresentano il tipo più diffuso di reazioni avverse la cui prevalenza si attesta attorno al 25-40%. Queste reazioni

sono spesso indicate anche con il termine di "effetti collaterali". Sono dose-dipendenti, riconducibili all'attività farmacologica, con un'incidenza relativamente elevata e meccanismo patologico conosciuto (es. ipotensione posturale da antipertensivi e parkinsonismo da neurolettici). Queste ADRs sono generalmente prevedibili nella pratica clinica e possono risultare rilevanti per quei farmaci che presentano un ristretto indice terapeutico (es. warfarin, digossina);

- reazioni di tipo B (Bizzare): rappresentano la seconda delle due tipologie più frequenti di ADRs. Queste reazioni sono spesso di natura allergica, immunologica o idiosincrasica. Sono meno frequenti delle reazioni di tipo A e la loro manifestazione è imprevedibile, non correlata all'attività farmacologica e non dose-dipendente. La gravità della reazione è variabile e può andare da manifestazioni minori (es. esantemi cutanei, eritemi) a manifestazioni potenzialmente mortali (es. reazioni anafilattiche, discrasie ematiche).

Epidemiologia delle ADRs in età geriatrica in ambito ambulatoriale e residenziale

Nella letteratura internazionale gli studi che si sono proposti di valutare l'incidenza delle ADRs in età geriatrica sono piuttosto limitati e difficilmente confrontabili a causa delle diverse metodologie utilizzate per la loro rilevazione.

Tra gli studi disponibili condotti in soggetti ambulatoriali, quello di Gurwitz e coll. è quello di maggior rilevanza in quanto ha il pregio di aver seguito oltre 27.000 pazienti anziani per un periodo di 12 mesi. L'indagine ha permesso di

rilevare un'incidenza di ADRs pari a 50 eventi su 1.000 anni/persona. Tra gli eventi avversi registrati, il 38% è stato classificato come grave in quanto ha messo in pericolo di vita il paziente o si è rilevato fatale e il 42% di questi è risultato essere prevedibile ed evitabile. Tra i medicinali che hanno determinato ADRs prevedibili in ambito ambulatoriale, i più rappresentati sono stati i farmaci cardiovascolari (24%), seguiti dai diuretici (22%), dagli oppioidi (15%) e dagli agenti ipoglicemizzanti (10%)⁵.

Sempre a causa delle diverse metodologie utilizzate, anche per quando riguarda i pazienti istituzionalizzati in residenze sanitarie (RSA), i dati relativi all'incidenza delle ADRs risultano piuttosto discordanti. La revisione di Handler e coll. evidenzia, infatti, una variabilità nell'incidenza delle ADRs compresa tra l'1,2 e il 7,3% residenti/mese⁶. Lo studio di Gurwitz e coll., ha rilevato invece che il 50% delle ADRs incorse in pazienti ospiti di RSA sono prevedibili e riguardano, in particolare, anticoagulanti e farmaci attivi sul SNC (antipsicotici, antidepressivi, sedativo/ipnotici)⁷.

Ospedalizzazioni correlate a ADRs in età geriatrica

Specifiche indagini condotte in età geriatrica indicano che, rispetto a un giovane adulto, l'anziano presenta un rischio quattro volte superiore di andare incontro ad una ospedalizzazione correlata all'uso di farmaci⁸.

Una recente revisione sistematica indica che la prevalenza di ricoveri causati da ADRs è pari al 10% (IC95%: 7,2-12,8%) mentre la stima delle ADRs che insorgono nel corso di un ricovero ospedaliero si attestano intorno all'11% (IC95%: 0-27,7%)⁹. Altre indagini rilevano che una notevole percentuale di questi eventi, compresa tra il 60% e l'80%, è prevedibile ed evitabile nella pratica clinica, comparato al 24% riscontrato nei soggetti più giovani^{8,10}. Questa differenza nella prevedibilità delle reazioni avverse in età geriatrica è essenzialmente da ascrivere al fatto che negli anziani, in circa l'80% dei casi, le ADRs di più frequente riscontro sono quelle di tipo A che, come precedentemente riportato, sono correlate all'azione farmacologica e al dosaggio del medicinale¹¹.

Un'analisi condotta su database amministrativi da Budnitz e coll. evidenzia che ogni anno, nei soli

Stati Uniti, vi sono quasi 100.000 accessi al pronto soccorso causati da ADRs che coinvolgono soggetti ultrasessantacinquenni; circa la metà di questi casi interessa pazienti con più di 80 anni. Lo studio rileva che quattro categorie di medicinali (warfarin, insulina, antiaggreganti e ipoglicemizzanti orali), da sole o in associazione, determinano i 2/3 delle ospedalizzazioni (Tabella I). Nel 65% dei casi il ricovero ospedaliero è stato associato a un sovradosaggio non intenzionale del farmaco, evitabile attraverso un più stretto monitoraggio del paziente e/o un coinvolgimento attivo dello stesso (o del caregiver) nella terapia¹².

Fattori di rischio associati alla comparsa di ADRs negli anziani

Come sopra riportato, gli anziani sono maggiormente esposti alla manifestazione di ADRs poiché, rispetto ai soggetti più giovani, possono presentare i seguenti fattori di rischio:

- presenza di uno stato di fragilità, determinato da vari fattori tra i quali si ricordano la presenza di modificazioni omeostatiche indotte dall'invecchiamento e variazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche;
- presenza di regimi di politerapia, frequentemente associati anche a prescrizioni potenzialmente inappropriate;
- anamnesi di precedenti ricoveri da ADRs.

Relativamente al primo punto si ricorda che, con il trascorrere degli anni, gli anziani subiscono importanti modificazioni fisiologiche tra le quali si annovera principalmente una ridotta capacità ad eliminare xenobiotici ed una diversa sensibilità recettoriale ai farmaci, soprattutto per quanto concerne quelli ad azione sul sistema cardiovascolare e sul SNC.

Per un approfondimento su questa tematica si rimanda alla lettura dell'articolo precedentemente pubblicato in questa rivista¹³.

La presenza di una politerapia riconosce invece diverse concause imputabili a fattori demografici (es. razza bianca e grado di scolarità), alla presenza di particolari patologie croniche (es. diabete, ipertensione e osteoartrite) e al ricorso da parte del paziente a più specialisti (cosiddetta "frammentazione delle cure")¹⁴. A questo proposito, è necessario precisare che la definizione stessa di politerapia è generalmente ambigua in

letteratura, anche se diversi Autori tendono a distinguere tradizionalmente una "politerapia minore" (assunzione di 2-4 farmaci) e una "politerapia maggiore" (assunzione di 5 o più farmaci)¹⁵.

Tabella 1. Stime dei principali farmaci responsabili di ricoveri da ADRs in anziani americani¹²

Farmaco	Stima annuale delle ospedalizzazioni (n=99.628)		% di accessi al pronto soccorso con successivo ricovero
	Nr	% (IC _{95%})	
Warfarin	33.171	33,3 (28,0-38,5)	46,2
Insulina	13.854	13,9 (9,8-18,0)	40,6
Antiaggreganti orali	13.263	13,3 (7,5-19,1)	41,5
Ipoglicemizzanti orali	10.656	10,7 (8,1-13,3)	51,8
Analgesici oppiacei	4.778	4,8 (3,5-6,1)	32,4
Antibiotici	4.205	4,2 (2,9-5,5)	18,3
Digossina	3.465	3,5 (1,9-5,0)	80,5
Antineoplastici	3.329	3,3 (0,9-5,8)	51,5
Antiadrenergici	2.899	2,9 (2,1-3,7)	35,7
Inibitori del sistema renina-angiotensina	2.870	2,9 (1,7-4,1)	32,6
Sedativo-ipnotici	2.469	2,5 (1,6-3,3)	35,2
Antiepilettici	1.653	1,7 (0,9-2,4)	40,0
Diuretici	1.071	1,1 (0,4-1,8)	42,4

Quest'ultima definizione sembra essere quella più utile sul piano clinico poiché, al di sopra della soglia di 4 farmaci contemporaneamente assunti, il rischio di ADRs aumenta in maniera significativa e indipendente da altre variabili. Infatti, è stato stimato che il rischio di comparsa di una ADR è del 13% in presenza di due farmaci ma aumenta considerevolmente tra gli utilizzatori di cinque e sette o più farmaci, dove il rischio di incorrere in una reazione avversa si attesta rispettivamente al 58% e all'82%¹⁴.

È stato inoltre dimostrato che l'aumento della complessità del regime terapeutico è frequentemente associato alla presenza di prescrizioni potenzialmente inappropriate, quali interazioni farmaco-farmaco e interazioni farmaco-patologia. In particolare, una recente revisione sistematica ha constatato che le prescrizioni potenzialmente inappropriate possono essere frequentemente causa di ADRs in età geriatrica¹⁶. Anche un'anamnesi di precedenti ricoveri per ADRs rappresenta un fattore di rischio predittivo per un

nuovo ricovero correlato a farmaci. Lo studio di Zhang M e coll., condotto su dati amministrativi provenienti da tutti gli ospedali pubblici e privati dell'Australia, ha evidenziato che, nel periodo 1980-2000, 28.548 pazienti ultrasessantenni sono stati ricoverati per ADRs o la loro permanenza in ospedale è stata prolungata da una ADR. Il disegno dello studio prevedeva un follow-up di tre anni dalla diagnosi di ADR ed è proseguito fino ad un nuovo ricovero ospedaliero oppure fino al decesso del paziente. I risultati hanno evidenziato che, durante tale periodo, il 17,7% dei soggetti è stato nuovamente ricoverato a causa di una ADR e che l'elemento di predittività di aumento del rischio di ricovero per una reazione avversa è correlato alla presenza di una condizione di fragilità piuttosto che dall'età avanzata¹⁷.

Suggerimenti per la prevenzione delle ADRs negli anziani

Come precedentemente illustrato, la maggior parte delle ADRs negli anziani sono di tipo A e, pertanto, prevedibili ed evitabili. Di seguito sono riportati alcuni suggerimenti per una possibile prevenzione di queste ADRs nella pratica clinica quotidiana¹⁸:

1. Conoscere le principali variazioni nella cinetica e risposta dei farmaci in età geriatrica al fine di utilizzare i farmaci e i dosaggi più appropriati. In particolare, in pazienti fragili, con insufficienza renale o deficit cognitivi una buona regola da seguire è quella di utilizzare sempre la minima dose efficace del farmaco.

2. Rivalutare periodicamente la terapia farmacologica, soprattutto nei pazienti con complessi regimi politerapici, al fine di effettuare una puntuale ricognizione di nuovi medicinali eventualmente prescritti da altri medici o assunti spontaneamente dal paziente come farmaci da automedicazione.

A questo proposito potrebbero essere utili specifici software, appositamente validati, per la rilevazione automatica della presenza di prescrizioni potenzialmente inappropriate.

3. Monitorare il paziente per valutare la comparsa di eventuali ADRs, soprattutto in caso di prescrizioni di nuovi farmaci, ricordando sempre il seguente aforisma di J. Gurwitz: "Fino a prova contraria, considerare che ogni nuovo sintomo in un paziente anziano può essere dovuto alla terapia farmacologica". Questo significa saper riconoscere le più comuni ADRs che possono insorgere in età

geriatrica al fine di non trattarle come “nuove patologie” con ulteriori trattamenti farmacologici e dare così origine alla cosiddetta “cascata prescrittiva”. A questo proposito è utile ricordare che, negli anziani, le ADRs possono presentarsi con caratteristiche aspecifiche: confusione mentale, costipazione, ipotensione e cadute possono, infatti, assumere contorni di una patologia primitiva ma potrebbero anche rappresentare le manifestazioni di una reazione a un farmaco, rendendo così la diagnosi differenziale più complessa.

Infine, a conclusione di questa breve dissertazione, si rimanda all'importanza della segnalazione spontanea soprattutto per le ADRs osservate in soggetti anziani fragili (frequentemente esclusi dagli studi clinici), ricordando le parole del prof. C. Bénichou nell'introduzione al suo libro “Adverse Drug Reactions”¹⁹:

“Reazioni avverse gravi poco frequenti o ritardate non sarebbero state riconosciute se non fosse stato per l'occhio clinico e il pensiero critico dei medici che, colpiti dalla comparsa di un evento avverso, hanno valutato il possibile rapporto con l'assunzione di un farmaco, raccolto le prove a supporto di tale reazione e deciso di trasmettere le informazioni alle Agenzie regolatorie”.

Concetti chiave

- **Le ADRs sono particolarmente frequenti in età geriatrica e sono spesso causa di disabilità, ospedalizzazione o prolungamento della stessa.**
- **Queste reazioni avverse sono generalmente di tipo A e, pertanto, prevedibili ed evitabili nella pratica clinica.**
- **La presenza di una politerapia maggiore, di prescrizioni inappropriate, di un precedente ricovero per ADRs e di un elevato grado di fragilità rappresentano importanti fattori di rischio per la comparsa di una grave reazione avversa.**
- **Una strategia per la prevenzione di ADRs nell'anziano deve considerare una periodica rivalutazione della terapia e un attento monitoraggio clinico del paziente.**

Riferimenti Bibliografici

1. Hartholt KA, Van der Velde N, Looman CWN et al. Adverse drug reactions related hospital admissions in persons aged 60 years and over, the Netherlands, 1981-2007: less rapid increase, different drugs. PLoS One 2010; 5:1-6.
2. Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'articolo 1 della legge 24 dicembre 2012, n. 228 (Legge di stabilità 2013). Decreto 30 aprile 2015. GU n. 143 del 23 giugno 2015.
3. Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Text-book of adverse drug reactions. Oxford University Press, 1977.
4. Caputi AP, De Ponti F, Pagliaro L. In: Reazioni avverse a farmaci. Raffaello Cortina Editore, 2009.
5. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. JAMA 2003; 289: 1107-16.
6. Handler SM, Rollin MW, Christine MR et al., Epidemiology of medication-related adverse events in nursing homes, Am J Geriatr Pharmacother 2006. 4:264-72.
7. Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, et al., Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. Am J Med 2000; 109: 87-94.
8. Beijer HJM, Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. Pharmacy World & Science 2002; 24: 46-54.
9. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV et al. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. Clinical Interventions in Aging, 2014; 9: 2079-86.
10. Pirmohamed M, James S, Meakin S et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. BMJ 2004; 329: 15-19.
11. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. Br J Clin Pharmacol 2003; 57: 121-6.
12. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shebab N et al. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. N Engl J Med 2011; 365: 2002-12.
13. Gallo U, Tinjala DD, Grion AM. Quando la terapia farmacologica “invecchia”: modificazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche nell'anziano fragile. InfoFarma, 2014; 4: 14-17.
14. Patterson SM, Hughes C, Kerse N et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. Cochrane Database Syst Rev 2012; 5: 1-22.
15. Bjerrum L, Rosholm JU, Hallas J, Kragstrup J. Methods for estimating the occurrence of polypharmacy by means of a prescription database. Eur J Clin Pharmacol 1997; 53: 7-11.
16. Gnjidic D, Johnell K. Clinical implications from drug-drug and drug-disease interactions in older people. Clin Exp Pharmacol Physiol 2013; 40: 320-5.
17. Zhang M, Holman CA, Sanfilippo FM et al. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. BMJ 2009; 338: a2752.
18. Petrovic M, van der Cammen T, Onder G. Adverse drug reaction in older people. Detection and Prevention. Drugs Aging 2012; 29: 453-62.
19. Bénichou C. Adverse drug reactions: a practical guide to diagnosis and management. John Wiley & Sons, 1994.

MR Luppino

Farmacista,
Azienda
ULSS 20,
Verona.

**AUMENTO DEL
RISCHIO
CARDIOVASCOLARE
Antinfiammatori non
steroidi**

Tutte le specialità e gli equivalenti
Classe A, A nota 66, H, C RR, C OTC e SOP

La FDA ha pubblicato la sua ultima revisione^{1,2} sulla classe degli antinfiammatori non steroidei e la correlazione con l'incremento del rischio cardiovascolare (inclusi infarto del miocardio e ictus, anche fatali), il cui esito può essere sintetizzato nei seguenti punti:

- mentre in precedenza l'Agenzia aveva dichiarato che il rischio cardiovascolare era simile tra tutti i FANS, nuove informazioni, pur non consentendo di stabilire differenti livelli di rischio in funzione del principio attivo, mettono in dubbio queste evidenze;
- **il rischio appare maggiore a dosi elevate e all'aumentare della durata d'uso dei FANS;**
- **gli eventi cardiovascolari si possono manifestare anche nelle prime settimane di trattamento;**
- **l'incremento degli eventi cardiovascolari sembra sovrapponibile tra i pazienti con e senza fattori di rischio al basale.** Tuttavia, in pazienti che presentano fattori di rischio o con anamnesi di patologie cardiovascolari l'incidenza in termini assoluti di gravi eventi di tipo trombotico diventa più elevata.

La comunicazione della FDA, molto generica per molti aspetti, anticipa che sono attesi per l'anno prossimo i risultati dello **studio PRECISION** (*Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs Ibuprofen or Naproxen*), RCT in doppio cieco, di non inferiorità, condotto su circa 24.000 pazienti, iniziato nel 2007, sponsorizzato dalla ditta Pfizer ma con un comitato scientifico indipendente^{1,3}. L'obiettivo dello studio è quello di confrontare il celecoxib alla dose di 100-200 mg 2 volte/die e di ibuprofene 600-800 mg 3 volte/die rispetto a naprossene 375-500 mg 2

volte/die, iniziando con le dosi minime efficaci, variabili in funzione della sintomatologia dei pazienti affetti da osteoartrite o da artrite reumatoide da ≥6 mesi, in terapia stabile con farmaci DMARD o corticosteroidi orali³.

L'end point principale dello studio, di tipo composito, comprende la mortalità cardiovascolare, l'infarto del miocardio non fatale e l'ictus non fatale. Tra gli end point secondari sono stati inclusi l'ospedalizzazione per TIA o per angina instabile, le procedure di rivascularizzazione, gli eventi gastrointestinali clinicamente significativi, effetti sulla funzionalità renale e sulla pressione arteriosa e anche alcuni parametri di efficacia sulla gestione dell'artrite³.

1. FDA, July 9, 2015. FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes. www.fda.gov (accesso del 10/07/2015).
2. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2015; 4: 11.
3. Joint meeting of the FDA Arthritis Advisory Committee and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. Assessment of cardiovascular safety with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). February 10-11, 2014. www.fda.gov (accesso del 14/10/2015).

**POTENZIAMENTO DELLA
RADIOTOSSICITÀ**

Altri Antineoplastici

Vemurafenib

Zelboraf®/ROCHE

Classe H RNRL

Il 19 ottobre scorso, l'AIFA ha reso noto che, in seguito ad un'analisi delle reazioni avverse correlate alla radioterapia riportate nel corso del trattamento con il vemurafenib, indicato come monoterapia del melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione del BRAF V600, sono emersi **20 casi di lesioni da radiazioni, di cui 3 fatali**, dovute al potenziamento da parte del farmaco della tossicità del trattamento radiante¹. Sul totale dei 20 casi, **8 sono stati diagnosticati come recall da radiazioni** mentre i rimanenti **12 come sensibilizzazione alle radiazioni**¹.

Tra gli 8 casi di reazioni di recall da radiazioni, 5 sono stati di tipo cutaneo (eritema, ipercheratosi o lesioni eczematose, vescicolari e ulcerative) mentre 3 hanno coinvolto degli organi viscerali (in 2 casi il polmone ed in 1 la vescica urinaria)¹. Il tempo medio di esordio delle reazioni avverse in seguito alla somministrazione della dose iniziale del vemurafenib è stato di 12 giorni per gli eventi di tipo cutaneo, di 24 giorni e di 1 giorno, rispettivamente, per quelli a carico del polmone e della vescica.

Per quanto riguarda i 12 casi di sensibilizzazione alle radiazioni, 9 erano di tipo cutaneo mentre i rimanenti hanno coinvolto l'esofago, il fegato o il retto. In tutti i casi tranne in uno, vemurafenib era stato somministrato in concomitanza alle radiazioni oppure nei tre giorni successivi alla fine della radioterapia.

I tre casi fatali erano relativi a: un paziente in corso di terapia con il vemurafenib che ha sviluppato necrosi epatica da radiazioni 10 settimane dopo avere ricevuto 20 Gy di radioterapia alla colonna toracica e due pazienti che hanno sviluppato esofagite da radiazioni¹. Sono disponibili informazioni solo per uno dei due casi di esofagite: l'esito fatale è stato causato da un peggioramento dell'esofagite dal grado 1 al grado 4 dieci giorni dopo l'inizio della terapia con il vemurafenib¹.

L'AIFA riporta la frequenza di lesioni correlate a radiazioni documentate nel corso degli studi clinici di fase III e IV su vemurafenib (incidenza di 5,2% e 6%, rispettivamente) evidenziando che, nella maggior parte dei casi, i regimi radioterapici utilizzati erano ≥ 2 Gy/die¹.

La Nota Informativa dell'Agenzia non riporta alcuna azione regolatoria in merito se non la **raccomandazione di utilizzare il vemurafenib con cautela quando somministrato prima, in concomitanza o in sequenza al trattamento radiante**¹.

1. AIFA, Nota Informativa Importante 19 Ottobre 2015. www.agenziafarmaco.gov.it (accesso del 19/10/2015).

OSTEONECROSI DELLA MANDIBOLA/MASCELLA

Farmaci per il trattamento delle malattie ossee

Denosumab

Prolia® 60 mg/AMGEN

Classe A PHT

Xgeva® 120 mg/AMGEN

Classe H

Ad agosto scorso, l'AIFA ha introdotto una nuova controindicazione d'uso per il **denosumab 120 mg** (Xgeva®), indicato nella prevenzione degli eventi scheletrici in soggetti con metastasi ossee da tumore solido, che **non va impiegato nei pazienti con lesioni non guarite da chirurgia dentale o orale**¹. In ogni caso, **vengono raccomandati una visita odontoiatrica con profilassi dentale prima di iniziare la terapia con il denosumab 120 mg, il mantenimento di una buona igiene orale e controlli odontoiatrici periodici durante la terapia**¹.

Questa Nota Informativa segue una precedente del settembre 2014 (cfr *InfoFarma 2014*, pag. 21-22) nella quale veniva riportata la valutazione del PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) dell'EMA sulla frequenza di questa grave reazione avversa che è risultata rara per la dose da 60 mg di denosumab (Prolia®, indicato nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale e della perdita ossea da terapia ormonale ablativa nel cancro alla prostata) ma comune per la dose da 120 mg.

A metà ottobre 2015, la piattaforma VigiAccess™, resa disponibile dal WHO (vedi box), a fronte di un totale di 3.369 di segnalazioni di disordini delle ossa (esclusi i disturbi congeniti e le fratture), conteneva 1.348 segnalazioni di osteonecrosi della mascella/mandibola².

1. AIFA, Nota Informativa Importante Agosto 2015. www.agenziafarmaco.gov.it (accesso del 14/10/2015).

2. WHO Programme for International Drug Monitoring, VigiAccess™. www.vigiaccess.org (accesso del 16/10/2015).

ARTRALGIA SEVERA

Ipoglicemizzanti

Alogliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin

Tutte le specialità

Classe A PT/PHT

Da un'analisi del database di farmacovigilanza della FDA nel periodo ottobre 2006 - dicembre 2013 sono emersi **33 casi di artralgia anche di grado severo o disabilitante** in seguito all'impiego di uno o più ipoglicemizzanti orali appartenenti alla classe degli inibitori del DPP-4. Tra tutti i principi attivi, il sitagliptin è stato il farmaco con la maggiore frequenza di segnalazioni seguito dal saxagliptin e dal linagliptin.

In 5 casi l'artralgia grave si è verificata in seguito all'uso di due diversi inibitori del DPP-4. **Le ospedalizzazioni dovute a dolore articolare disabilitante sono state 10. L'esordio della reazione avversa, in 20 dei 33 casi, è stato ad 1 mese dall'inizio della terapia** mentre nei rimanenti report poteva variare da 44 giorni fino ad 1 anno dall'inizio del trattamento¹.

Nella maggior parte dei casi (23 sui 33 totali) si è assistito alla risoluzione della sintomatologia entro 1 mese dalla sospensione del farmaco. Per 8 report il rechallenge (ripresentarsi dei sintomi in seguito al ripristino della terapia dopo un'iniziale sospensione) **è risultato positivo**, anche in seguito alla somministrazione di un principio attivo della stessa classe di ipoglicemizzanti differente da quello assunto inizialmente (6 casi su 8 con rechallenge positivo).

L'Agenzia precisa che 21 pazienti sui 33 totali ricevevano terapie concomitanti indicate per l'artrite quali corticosteroidi, FANS, metotrexato ed immunomodulanti. Parallelamente, la ricerca in letteratura ha evidenziato 7 case report (6 con sitagliptin e 1 con vildagliptin), 2 dei quali inclusi nelle 33 segnalazioni riportate dalla FDA.

In 6 dei 7 case report si è avuta una parziale o completa risoluzione dei sintomi entro 6 settimane dalla sospensione

dell'ipoglicemizzante; solo in 1 caso la sintomatologia algica è stata considerata disabilitante.

1. FDA, August 28, 2015. FDA warns that DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes may cause severe joint pain. www.fda.gov (accesso del 14/10/2015).

Il WHO (World Health Organization) ha reso disponibile l'accesso libero alla piattaforma VigiAccessTM, la cui fonte è il VigiBase, database che contiene le segnalazioni di sospette reazioni avverse correlate a più di 100.000 principi attivi inserite dalle Agenzie regolatorie nazionali di 110 Paesi. La piattaforma è raggiungibile all'indirizzo www.vigiaccess.org.

F Schievenin
Farmacista
ULSS 2 Feltre

SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO

G.U. dal 01.07.2015 al 15.10.2015 e Normativa regionale

NORMATIVA NAZIONALE e REGIONALE

Nuove disposizioni normative in tema di Farmacovigilanza

Il Decreto del Ministero della Salute del 30.04.2015 recepisce la direttiva 2010/84/UE in tema di Farmacovigilanza.

In accordo con la normativa europea viene ribadito l'obbligo di segnalare tempestivamente le sospette reazioni avverse da farmaci e vaccini. In particolare, la nuova normativa definisce i limiti di tempo entro cui i medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare le sospette reazioni avverse:

- **Tempestivamente e comunque entro due giorni** da quando ne sono venuti a conoscenza per le sospette reazioni avverse da **medicinali**;
- **Non oltre 36 ore** da quando ne sono venuti a conoscenza per le sospette reazioni avverse da **medicinali di origine biologica (anche vaccini)**. E' importante ricordare che la definizione di reazione avversa, ora recepita dalla normativa nazionale, **include gli errori terapeutici e gli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio, compresi l'uso improprio e l'abuso del medicinale**.

Nella Regione Veneto esiste una piattaforma informatica di raccolta delle segnalazioni (**Vigiwork** - www.vigifarmaco.it), che permette all'utente di compilare **on-line** una segnalazione di reazione avversa da farmaco in accordo con la normativa di Farmacovigilanza.

- *Decreto del Ministero della Salute del 30.04.2015 in G.U. n. 143 del 23.06.2015*
- *Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 276569 del 06/07/2015*

Approvazione elenco farmaci correlati al codice di esenzione per patologia cronica e invalidante

Il Provvedimento aggiorna l'elenco dei farmaci correlati al codice di esenzione per patologia cronica e invalidante di cui al DM 329/99.

Dall'elenco **risultano esclusi**:

- **Codice di esenzione 018 – Fibrosi Cistica**: l'assistenza farmaceutica a favore dei pazienti affetti da tale patologia è garantita dalla Legge n. 548/93, che prevede l'obbligo da parte delle Regioni di fornire gratuitamente, tramite le ASL di

residenza del paziente, il materiale medico, tecnico, farmaceutico e quanto altro ritenuto essenziale per la cura e la riabilitazione a domicilio dei malati di fibrosi cistica;

- **Paracetamolo a favore di pazienti affetti da dolore severo in corso di patologia neoplastica o degenerativa** (codici di esenzione 006, 013, 048, 054): ai sensi della DGR n. 239/2005, è consentita la prescrizione di paracetamolo, fino ad un massimo di 3 confezioni per ricetta, a favore di pazienti con patologia neoplastica o degenerativa con esenzione dalla quota di compartecipazione alla spesa farmaceutica. Il medico, all'atto della prescrizione, deve annotare sulla ricetta "Classe A";

- **Farmaci dell'allegato III bis impiegati per la terapia del dolore severo**: in tutte le prescrizioni SSN di questi farmaci, il medico prescrittore deve utilizzare **esclusivamente il codice di esenzione TDL**, che consente la prescrizione di un numero di confezioni sufficienti per coprire una durata della terapia massima di 30 giorni e l'esenzione della compartecipazione alla spesa farmaceutica da parte del paziente.

- *Decreto n. 158 del 24.06.2015*
- *Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 301922 del 22.07.2015*

Linee di indirizzo regionale per l'impiego dei farmaci per la terapia del diabete di tipo 2

Con Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 182 del 01.07.2015 è stato recepito in Regione Veneto il **documento sul corretto impiego dei farmaci per la terapia del diabete di tipo 2** approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci. Il documento ha la finalità di fornire in maniera concisa le principali informazioni che, desunte dalla letteratura e dalle linee guida, possono fungere da indirizzo per scegliere in maniera più efficace e più sicura fra i vari farmaci disponibili per la terapia del diabete.

Inoltre, con il provvedimento sono stati individuati anche **specifici indicatori di appropriatezza**, che rientrano tra quelli assegnati per il 2015 alle Aziende Sanitarie con l'obiettivo C.8.1 di cui alla DGR n. 2525

del 23.12.2014.

- Decreto n. 182 del 01.07.2015
- Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 301766 del 22.07.2015

Legge 648/96

- A partire dal 09.08.2015 è **ulteriormente prorogato l'inserimento** del medicinale **afamelanotide** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "trattamento della protoporfiria eritropoietica".

- A partire dal 22.09.2015 il medicinale **bortezomib (Velcade)** è **escluso** dall'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "in combinazione con desametasone per il trattamento di pazienti affetti da mieloma multiplo refrattario/recidivato". Il motivo dell'esclusione è la definizione del regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per l'indicazione terapeutica in questione. A partire dal 22.09.2015 non sarà più possibile registrare nuovi pazienti, ai sensi della Legge 648/96, nel Registro Farmaci Sottoposti a Monitoraggio per l'indicazione in questione. Per i pazienti già registrati il monitoraggio dovrà proseguire con la stessa modalità fino al termine del trattamento iniziato.

- A partire dal 23.09.2015 il medicinale **nivolumab** è **inserito** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "trattamento di seconda linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato ad istologia squamosa".

- A partire dal 22.09.2015 il medicinale **talidomide** è **escluso** dall'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "utilizzo nella terapia di mantenimento dell'amiloideosi". Il motivo dell'esclusione è la definizione del regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per l'indicazione terapeutica in questione.

- Determina del 29.07.2015 in G.U. n. 183 del 08.08.2015
- Determina del 17.09.2015 in G.U. n. 220 del 22.09.2015
- Determina del 21.09.2015 in G.U. n. 224 del 26.09.2015

Divieto di prescrivere ed eseguire preparazioni magistrali contenenti alcuni principi attivi

Il DM 27 luglio 2015 vieta ai medici di prescrivere preparazioni magistrali contenenti **pseudoefedrina** e ai farmacisti di eseguire preparazioni magistrali contenenti il predetto principio attivo.

Inoltre, un DM successivo del 4 agosto 2015 vieta ai medici di prescrivere ed ai farmacisti di eseguire preparazioni magistrali a **scopo dimagrante** contenenti i principi attivi **triac, clorazepato,**

fluoxetina, furosemide, metformina, bupropione e topiramato, nonché preparazioni magistrali contenenti i medesimi principi attivi **in combinazione associata tra loro.** Il DM inoltre vieta ai medici di prescrivere ed ai farmacisti di allestire per il medesimo paziente due o più preparazioni magistrali singole contenenti uno dei principi attivi in questione.

- Decreto n. 175 del 30.07.2015 in G.U. n. 175 del 30.07.2015

- Decreto del 04.08.2015 in G.U. n. 184 del 10.08.2015

Centri regionali autorizzati alla prescrizione di medicinali

Sono stati individuati i **Centri Regionali autorizzati** alla prescrizione dei seguenti medicinali:

- **denosumab (Prolia[®])** indicato nel trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa e in uomini ad aumentato rischio di fratture; nel trattamento della perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa in uomini con cancro alla prostata ad aumentato rischio di fratture;
- **ranelato di stronzio (Osseor[®] e Protelos[®])** indicati nel trattamento dell'osteoporosi severa nelle donne in post-menopausa e negli uomini adulti ad alto rischio di fratture per i quali il trattamento con altri medicinali approvati per la terapia dell'osteoporosi non sia possibile;
- **ivacaftor (Kalydeco[®])** indicato per il trattamento della fibrosi cistica, in pazienti di età pari o superiore a 6 anni che hanno una delle seguenti mutazioni di gating (di classe III) nel gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R;
- **palivizumab (Synagis[®])**, recentemente riclassificato in classe A/PHT – prescrizione soggetta a diagnosi e PT su *template* AIFA), indicato nella prevenzione di gravi affezioni del tratto respiratorio inferiore, che richiedono ospedalizzazione, provocate dal virus respiratorio sinciziale (VRS) in bambini ad alto rischio di malattia VRS;
- **ocriplasmia (Jetrea[®])** indicato nel trattamento della trazione vitreo maculare (VMT), compresa quella associata a foro maculare di diametro inferiore o pari a 400 micron;
- **radium 223 dicloruro (Xofigo[®])** indicato nel trattamento di soggetti adulti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, con metastasi ossee

- sintomatiche e senza metastasi viscerali note;
- **indacaterolo-glicopirronio e umeclidinio-vilanterolo** (aggiornamento) indicati nel trattamento della BPCO;
 - **nuovi anticoagulanti orali** (aggiornamento) ora autorizzati anche per il trattamento della TVP e dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti;
 - **peginterferone beta-1 a (Plegridy®)** per il trattamento della sclerosi multipla recidivante remittente.

-
- Decreto n. 184 del 07.07.2015
 - Decreto n. 209 del 10.07.2015
 - Decreto n. 210 del 10.07.2015
 - Decreto n.211 del 23.07.2015
 - Decreto n. 212 del 23.07.2015
 - Decreto n. 221 del 04.08.2015
 - Decreto n.233 del 06.08.2015
 - Decreto n.255 del 28.08.2015
 - Decreto n. 256 del 01.09.2015

Linee di indirizzo regionale per l'impiego dei nuovi farmaci antivirali ad azione diretta nella terapia dell'epatite C cronica

Il Provvedimento recepisce il documento sull'impiego dei farmaci antivirali ad azione diretta per la terapia dell'epatite C cronica approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

-
- *Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 222 del 04.08.2015*

Documento di confronto prezzi alternative terapeutiche ad elevato impatto economico regionale

La Commissione Tecnica Regionale Farmaci ha approvato il "Documento di confronto prezzi tra alternative terapeutiche ad elevato impatto economico regionale" che riporta, per le aree terapeutiche a maggiore impatto di spesa, le **tabelle comparative dei costi delle alternative terapeutiche disponibili per la medesima indicazione**, tenendo conto dei **prezzi di aggiudicazione della gara farmaci regionale di recente aggiudicazione**.

Scopo del documento è quello di supportare le CTA nell'identificazione, di concerto con i clinici prescrittori, dei quantitativi da inserire nei contratti di fornitura per ciascuna alternativa terapeutica disponibile, per consentire l'uso ottimale delle risorse.

-
- *Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 328510 del 11.08.2015*

Modalità prescrittive medicinali a base di pregabalin per il trattamento del dolore neuropatico

Conseguentemente alla scadenza del brevetto del principio attivo pregabalin, l'AIFA ha provveduto ad inserire nella lista di trasparenza del 15 settembre le specialità medicinali a base di tale principio attivo, specificando che sarà possibile prescrivere:

- **Lyrica®** (fino al 15 luglio 2017), **apponendo in ricetta la Nota AIFA 4, esclusivamente per le indicazioni:**

- Nevralgia post erpetica correlabile clinicamente e topograficamente ad infezione da herpes zoster
- Neuropatia associata a malattia neoplastica
- Dolore post – ictus o da lesione midollare
- Polineuropatie, multilineuropatie, mononeuropatie dolorose – limitatamente ai pazienti nei quali l'impiego di antidepressivi triciclici (amitriptilina, clomipramina) e della carbamazepina sia controindicato o risulti inefficace
- Neuropatia diabetica
- **Sia il Lyrica®, che i farmaci equivalenti, senza l'apposizione della Nota AIFA 4, per l'indicazione:**

- Epilessia

Per questa indicazione, nei pazienti naive il trattamento va sempre iniziato, laddove possibile, con il farmaco equivalente.

I farmacisti in presenza di ricette SSN recanti la prescrizione:

- del farmaco Lyrica® e la Nota AIFA 4, consegnano al paziente tale farmaco senza richiedere il pagamento della differenza rispetto al prezzo di riferimento
- del farmaco Lyrica® senza la Nota AIFA 4, propongono al paziente l'eventuale sostituzione con il farmaco equivalente, fermo restando la possibilità per il paziente di richiedere che gli venga consegnato il farmaco prescritto dal medico. In quest'ultimo caso il paziente è tenuto a pagare la differenza fra il prezzo di riferimento e il prezzo del farmaco prescritto.

E' importante precisare che pregabalin (Lyrica® o farmaci equivalenti) per l'indicazione "disturbo d'ansia generalizzata" è in classe C.

-
- *Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 386461 del 28.09.2015*

EMPAGLIFLOZIN

A10BX12, altri ipoglicemizzanti escluse le insuline

JARDIANCE® Boehringer Ingelheim Spa

28 cpr riv 10 mg, €59,22;

28 cpr riv 25 mg, €59,22;

Classificazione: Classe A; **Tipo di ricetta:** RRL (prescrizione specialistica dell'internista, endocrinologo o geriatra). PHT, con diagnosi e piano terapeutico dedicato 6 mesi

Data dell'autorizzazione europea (procedura centralizzata): 22 maggio 2014.

Data AIC: 29 agosto 2014

Indicazione¹:

Jardiance è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo della glicemia negli adulti, utilizzato come:

- Monoterapia: Quando la dieta e l'esercizio fisico da soli non forniscono un adeguato controllo della glicemia nei pazienti per i quali l'uso della metformina non è appropriato a causa di intolleranza.
- Terapia di associazione aggiuntiva: In associazione con altri medicinali antidiabetici, compresa l'insulina, quando questi uniti alla dieta e all'esercizio fisico non forniscono un controllo adeguato della glicemia.

Il piano terapeutico dell'empagliflozin prevede le stesse indicazioni, senza ulteriori limitazioni alla rimborsabilità.

Posologia e modalità di somministrazione²:

La dose iniziale raccomandata di Jardiance è di 10 mg una volta al giorno in monoterapia e in associazione aggiuntiva con altri medicinali antidiabetici, compresa l'insulina. La dose può essere aumentata a 25 mg una volta al giorno. Le compresse possono essere assunte a stomaco pieno o vuoto; è necessario deglutirle intere con acqua.

EMPAGLIFLOZIN + METFORMINA

A10BD20, associazioni d'ipoglicemizzanti orali

Synjardy® Boehringer Ingelheim Spa

Confezioni e Prezzo (PVP): in definizione;

(NON ANCORA IN COMMERCIO)

Classificazione: Classe CNN; **Tipo di ricetta:** RRL (prescrizione specialistica dell'internista, endocrinologo o geriatra).

Data dell'autorizzazione europea (procedura centralizzata): 27 maggio 2015.

Data AIC: 29 luglio 2015

Indicazione³:

Synjardy è indicato negli adulti di età pari o superiore a 18 anni per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo della glicemia:

- in pazienti non adeguatamente controllati alla massima dose tollerata della sola metformina
- in pazienti non adeguatamente controllati con metformina associata con altri medicinali antidiabetici, compresa l'insulina
- in pazienti già in trattamento con l'associazione di empagliflozin e metformina in compresse distinte.

Posologia e modalità di somministrazione³:

Synjardy deve essere assunto due volte al giorno insieme ai pasti per ridurre le reazioni avverse gastrointestinali associate a metformina. Tutti i pazienti devono continuare il loro regime dietetico con una distribuzione adeguata dell'assunzione di carboidrati durante il giorno. I pazienti in sovrappeso devono proseguire la propria dieta a basso contenuto calorico.

IL NOSTRO GIUDIZIO:

Malgrado i risultati incoraggianti osservati con empagliflozin nello studio EMPA-REG sul rischio cardiovascolare, l'uso degli inibitori SGLT-2 non è raccomandato né in monoterapia né nel trattamento di seconda linea nel diabete di tipo 2.

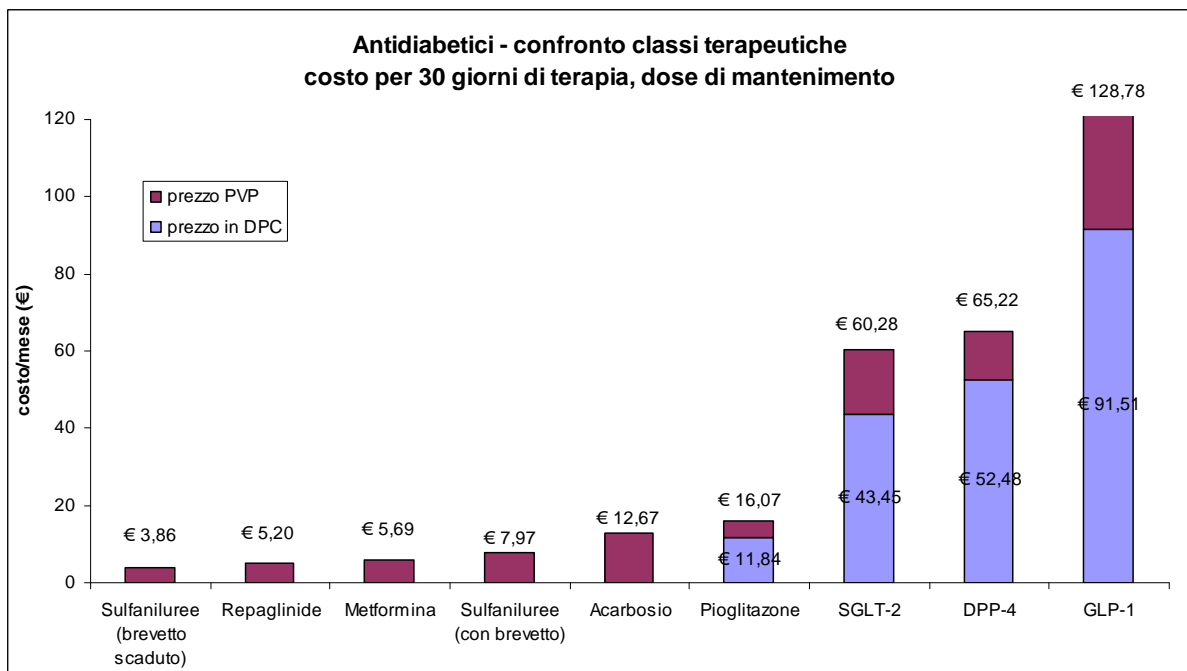
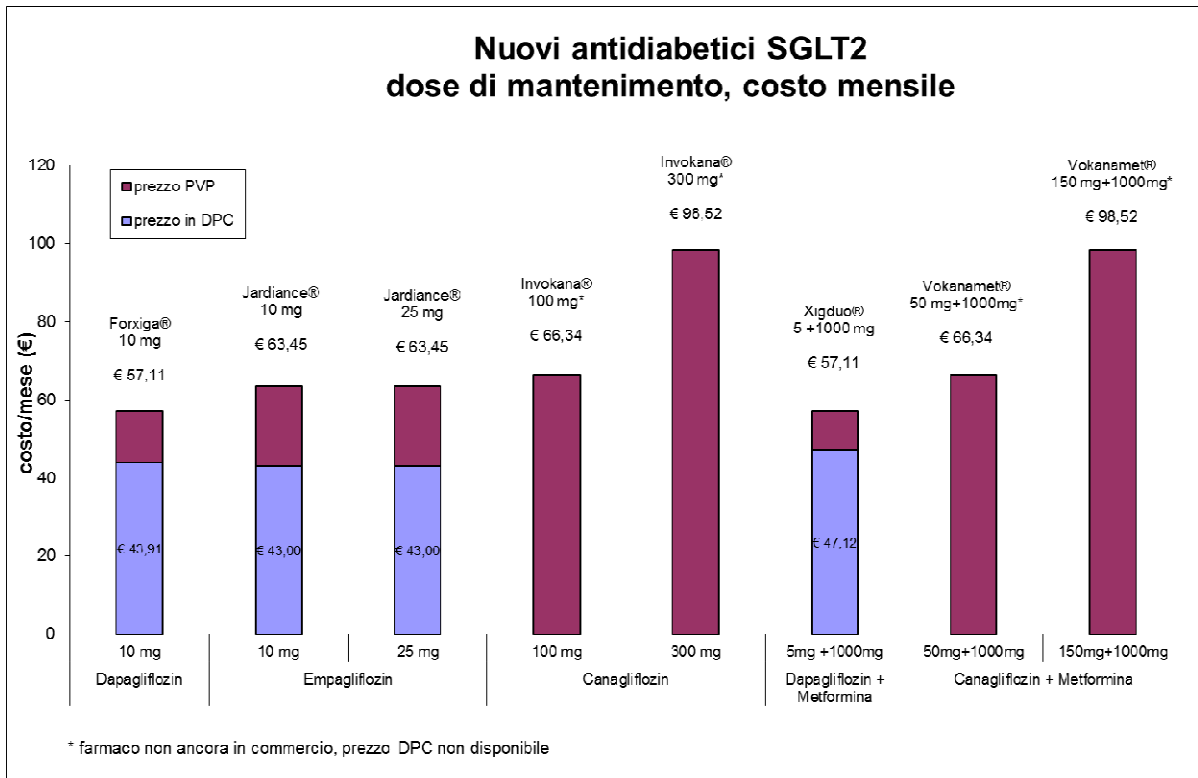
¹ GU 93 22.04.2015

² RCP Jardiance

³ GU 173 28.07.2015

PUNTI CHIAVE

- Empagliflozin è il secondo inibitore selettivo del co-trasportatore sodio/glucosio di tipo 2 (SGLT-2), dopo dapagliflozin, recentemente autorizzato in seconda e terza linea di terapia nel diabete di tipo 2.
- A supporto della sua efficacia sono stati presentati 4 RCT di fase III della durata di 24 settimane che hanno valutato l'efficacia del farmaco in termini di riduzione del HbA1c rispetto al placebo: uno studio in monoterapia (contro placebo e sitagliptin 100mg), uno in duplice terapia (+metformina) e due in triplice terapia.
- Nei 4 studi registrativi nei quali empagliflozin è stato confrontato a placebo, la riduzione dei livelli di HbA1c, variava da -0,5% (EMPA 10mg) a -0,85% (EMPA 25mg).
- Nei 2 RCT con comparatori attivi, empagliflozin ha determinato una riduzione dei livelli di HbA1c di -0,01% (10mg) e di -0,12% (25mg) verso sitagliptin 100mg (end point esplorativo). Rispetto a glicemipiride (1-4mg), la differenza con la dose di EMPA 25mg è stata di -0,07% (studio di non inferiorità).
- Per quanto riguarda gli endpoint secondari, la riduzione del peso corporeo rispetto al placebo o ai comparatori era del -2,26kg (dose di 10mg) e del -3,2kg (dose di 25mg). Si è anche osservato un effetto di abbassamento della pressione arteriosa sistolica che ha raggiunto un massimo di -4,1 mmHg (dose di 10mg) e di -4,8 mmHg con quella di 25mg. E' stato riscontrato un aumento dei valori di LDL-colesterolo (un effetto di classe).
- Gli eventi avversi più comunemente riscontrati con empagliflozin sono stati micosi genitali, diuresi osmotica e riduzione del volume plasmatico (capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione). Una percentuale maggiore di effetti avversi gravi è stata riscontrata negli studi che hanno arruolato pazienti con insufficienza renale oppure in trattamento con insulina.
- Nei pazienti di età ≥ 75 anni è stata riportata un'incidenza più elevata di reazioni avverse associate alla deplezione di volume (popolazione con una maggiore probabilità di essere in trattamento con diuretici e di avere una funzione renale compromessa). Inoltre, in questi pazienti sono state riportate diminuzioni della funzionalità renale.
- E' stato rilevato un numero superiore di pazienti con danno epatico tra i trattati con empagliflozin. Inoltre, il rischio di un aumento dell'incidenza di cancro di rene, di vescica e di melanoma non può essere escluso. Il rischio di carcinogenesi nel tratto urinario nonché quello di danno epatico, rispetto ad altri antidiabetici, sarà valutato in due studi post-marketing.
- Lo studio EMPA-REG OUTCOME ha valutato gli effetti cardiovascolari del farmaco in pazienti ad alto rischio cardiovascolare. I risultati hanno mostrato una riduzione significativa del tasso di morte per cause cardiovascolari (3.7% EMPA vs. 5.9% placebo), di morte per tutte le cause (5.7% EMPA vs. 8.3% placebo) e del tasso di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (2.7% EMPA vs. 4.1% placebo).



Il prezzo in DPC è stato calcolato a partire dal prezzo di gara regionale attualmente in vigore, aggiungendo l'IVA al 10% ed il costo di servizio di 8,56€ per confezione.

AVVISO DI SICUREZZA PER I FARMACI SGLT-2

- Una ricerca in Eudravigilance ha rilevato un totale di 100 segnalazioni di chetoacidosi diabetica con inibitori SGLT2 di cui 63 persone con DM2 in trattamento con canagliflozin (altri 33 persone con DM1 – uso off label), 4 persone con empagliflozin (un' altro con DM1 – uso off label) e 34 persone con DM2 in trattamento con dapagliflozin (altri 12 con DM1 – uso off label). Il database corrispondente del FDA ha rilevato altri 20 segnalazioni di chetoacidosi diabetica con questi farmaci, tutte serie e che spesso richiedevano un ricovero ospedaliero.
- In diversi casi, a caratterizzare la grave reazione avvera, tipica in pazienti affetti da diabete di tipo 1 ma non di tipo 2, è stata **l'assenza di una significativa iperglicemia** (i valori glicemici osservati erano < 250mg/dl) e ciò ha comportato il ritardo nella diagnosi e nella terapia dell'evento.
- Canagliflozine e empagliflozin sono sottoposti a monitoraggio addizionale per consentire la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza.

VISTO DAGLI ALTRI

EMPAGLIFLOZIN

NICE: Empagliflozin (Jardiance®) è raccomandato per il trattamento del diabete mellito tipo 2 in duplice terapia con metformina **solo quando le sulfoniluree sono controindicate o non tollerate, oppure in pazienti ad alto rischio d'ipoglicemie.** Inoltre empagliflozin è rimborsato in triplice terapia in combinazione con metformina e sulfonilurea oppure glitazoni. In combinazione con insulina, empagliflozin è rimborsato con o senza altri farmaci antiglicemizzanti. NICE 2015:TA336

Scottish Medicines Consortium: Empagliflozin è rimborsato dal Sistema Sanitario Nazionale in Scozia per adulti con diabete mellito tipo 2 in duplice terapia con metformina, quando le sulfoniluree non sono appropriate, in triplice terapia con metformina più le cure standard e in combinazione con insulina più le cure standard. Lo Scottish Medicines Consortium **non raccomanda l'uso di empagliflozin in monoterapia.** SMC 05 Sept 2014, 993/14

Arznei-telegramm: Allo stato attuale l'Arznei-telegramm **sconsiglia l'uso degli inibitori del SGLT-2 canagliflozin, dapagliflozin e empagliflozin.** Mentre i vantaggi clinici non sono stati provati, si sono rilevati dei segnali di sicurezza che verranno monitorati in dettaglio nella sorveglianza post-marketing. AT 2014:45,75

CANAGLIFLOZIN

NICE: Canagliflozin (Invokana®) è raccomandato per il trattamento del diabete mellito tipo 2 in duplice terapia con metformina **solo quando le sulfoniluree sono controindicate o non tollerate, oppure in pazienti ad alto rischio di ipoglicemie.** Canagliflozin è rimborsato anche in triplice terapia in combinazione con metformina e sulfonilurea o glitazoni. In combinazione con insulina, canagliflozin è rimborsato con o senza altri farmaci antiglicemizzanti. NICE 2014:TA315

Scottish Medicines Consortium: Canagliflozin è rimborsato dal Sistema Sanitario Nazionale in Scozia per i pazienti di età superiore ai 18 anni con diabete mellito tipo 2 in duplice terapia con metformina, in triplice terapia con metformina più le cure standard e in combinazione con insulina più le cure standard. Lo Scottish Medicines Consortium **non raccomanda l'uso di canagliflozin in monoterapia.** SMC 09 May 2014, 963/14

Arznei-telegramm: Allo stato attuale l'Arznei-telegramm **sconsiglia l'uso degli inibitori del SGLT-2 in generale.** Mentre i vantaggi clinici non sono stati provati, esistono segnali di rischio soprattutto per quanto riguarda le complicanze cardiovascolari all'inizio del trattamento con canagliflozin. AT 2014:45, 45-47

CANAGLIFLOZIN

A10BX11, altri ipoglicemizzanti escluse le insuline

INVOKANA® Janssen Cilag Spa

Confezione e Prezzo (PVP): 30 cpr riv 100 mg, €66,34; - 30 cpr riv 300 mg, €98,52;

Classificazione: Classe A; **Tipo di ricetta:** RRL (prescrizione specialistica dell'internista, endocrinologo o geriatra)
PHT, con diagnosi e piano terapeutico dedicato web-based della validità di 6 mesi

Data dell'autorizzazione europea (procedura centralizzata): 15 novembre 2013

Data AIC: 22 febbraio 2014

Indicazione⁴: Invokana e' indicato nei pazienti adulti a partire da 18 anni di età con diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico, come:

- Monoterapia: Quando la sola dieta e l'esercizio fisico non forniscono un adeguato controllo glicemico nei pazienti per i quali la terapia con metformina sia considerata inappropriata a causa di intolleranza o controindicazioni.
- Terapia aggiuntiva: In associazione con altri ipoglicemizzanti, compresa l'insulina, quando questi, insieme alla dieta e all'esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico.

Posologia e modalità di somministrazione⁴:

Invokana deve essere assunto per via orale una volta al giorno, preferibilmente prima del primo pasto della giornata. Le compresse devono essere deglutite intere.

CANAGLIFLOZIN + METFORMINA

A10BD16, associazioni di ipoglicemizzanti orali

VOKANAMET® Janssen Cilag Spa

Confezione e Prezzo (PVP):

- 60 cpr riv 50+850 mg, €66,34;
- 60 cpr riv 50+1000 mg, €66,34;
- 60 cpr riv 150+850 mg, €98,52;
- 60 cpr riv 150+1000 mg, €98,52;

Classificazione: Classe A; **Tipo di ricetta:** RRL (prescrizione specialistica dell'internista, endocrinologo o geriatra)
PHT, con diagnosi e piano terapeutico dedicato web-based della validità di 6 mesi

Data dell'autorizzazione europea (procedura centralizzata): 23 aprile 2014

Data AIC: 12 agosto 2014

Indicazione⁵:

Vokanamet è indicato nei pazienti adulti a partire da 18 anni di età con diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta ed all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico:

- nei pazienti non adeguatamente controllati con la dose massima tollerata di metformina in monoterapia
- nei pazienti con la loro dose massima tollerata di metformina con altri medicinali ipoglicemizzanti, incluso l'insulina, quando questi non forniscono un adeguato controllo glicemico - nei pazienti già trattati in precedenza con l'associazione canagliflozin e metformina in compresse separate.

Posologia e modalità di somministrazione²:

Vokanamet deve essere assunto per via orale due volte al giorno con un pasto per ridurre gli effetti indesiderati gastrointestinali associati alla metformina. Le compresse devono essere deglutite intere.

IL NOSTRO GIUDIZIO:

Con una efficacia ipoglicemizzante modesta e un profilo di sicurezza incerto, l'uso di canagliflozin (e degli altri inibitori SGLT-2) non è raccomandato né in monoterapia né nel trattamento di seconda linea nel diabete di tipo 2.

⁴ Gazzetta Ufficiale 43 del 21.02.2014

⁵ Gazzetta Ufficiale 185 del 11.08.2014

PUNTI CHIAVE

- Canagliflozin è il terzo inibitore selettivo del cotrasportatore sodio/glucosio di tipo 2 (SGLT-2), dopo dapagliflozin ed empagliflozin, autorizzato in seconda e terza linea di terapia nel diabete di tipo 2.
- A supporto della sua efficacia, sono stati presentati 7 RCT di fase III verso placebo della durata di 26 settimane e due verso comparator attivi della durata di 52 settimane. L'end point primario ha valutato l'efficacia del farmaco in termini di riduzione di HbA1c rispetto al basale. Gli studi presentati sono: uno in monoterapia, due in duplice terapia (+metformina) e sei in triplice terapia (in associazione a vari agenti ipoglicemizzanti).
- Nei 7 studi in cui canagliflozin è stato confrontato a placebo, la riduzione dei livelli di HbA1c rispetto a placebo, variava da -0,30% (CANA 100mg) a -1,17% (CANA 300mg).
- Nei 2 RCT di non-inferiorità verso comparatori attivi, canagliflozin risulta non inferiore vs. glimepiride (6-8mg) con una riduzione dei livelli di HbA1c del -0.01% (CANA 100mg) e di -0.12% (CANA 300mg). Rispetto sitagliptin 100mg, la riduzione dei livelli di HbA1c è stato del 0% (CANA 100mg) e -0.37% (CANA 300mg).
- Per quanto riguarda gli endpoint secondari, la riduzione del peso corporeo era del -3,8% (dose di 100mg) e del -4,2% (dose 300mg), rispetto al placebo o ai comparator. Si è anche osservato un effetto di abbassamento della pressione sistolica arteriosa che ha raggiunto un massimo di -5,7 mmHg (100mg) e di -7,9 mmHg (300mg). E' stato riscontrato un aumento dei valori di LDL-colesterolo (un effetto di classe).
- L'efficacia di canagliflozin dipende dalla funzione renale e l'efficacia risulta ridotta nei pazienti con insufficienza renale moderata e praticamente assente nei pazienti con insufficienza renale grave. Nei pazienti con CrCl < 60 mL/min, la dose di canagliflozin deve essere limitata a 100 mg/die e non deve essere usato nei pazienti con CrCl < 45 mL/min.
- Gli eventi avversi più comunemente riscontrati con canagliflozin sono micosi genitali, diuresi osmotica, riduzione del volume plasmatico (capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione) e aumento dell'ematocrito.
- L'uso di canagliflozin non è raccomandato nei pazienti che ricevono diuretici dell'ansa o con deplezione di volume, ad esempio, per una malattia acuta. Nei pazienti di età ≥75 anni è stata riportata un'incidenza più elevata di reazioni avverse associate alla deplezione di volume e diminuzioni di eGFR maggiori
- Una meta-analisi condotta su studi di fase II e fase III non sembra confermare la riduzione degli eventi di tipo cardiovascolare rispetto ai comparator.
- Negli studi in animali è stata rilevata la comparsa di alcune neoplasie. (feocromocitoma, tumori nelle cellule di Leyden testicolari, tumori renali). Uno studio post-marketing valuterà alcuni rischi rilevati quali: il danno renale, l'aumento dell'ematocrito, il rischio di fratture ossee e le reazioni di fotosensibilità. I risultati sono previsti alla fine del 2018.
- Lo studio CANVAS, che valuta gli effetti cardiovascolari del farmaco dovrebbe concludersi a giugno 2017.

Riferimenti Bibliografici EMPAGLIFLOZIN:

1. Gazzetta Ufficiale 93 del 22.04.2015
2. Jardiance, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, aggiornato 18.12.2014
3. Gazzetta Ufficiale 173 del 28.07.2015
4. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete, Rapporto Arno Diabete Veneto 2014
5. Standards of Medical Care in Diabetes—2015; *Diabetes Care* 2015;38(Suppl. 1):S1–S90
6. International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Brussels, 2012. www.idf.org/sites/default/files/IDF%20T2DM%20Guideline.pdf (accesso del 26.05.2015)
7. Qaseem A et al. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2012;156:218-231
8. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014
9. Nuovi farmaci incretino-mimetici per la cura del diabete. Gruppo multidisciplinare sui farmaci per il diabete Regione Emilia-Romagna. Linee guida terapeutiche n.5. Aggiornamento novembre 2014
10. Kovacs C.S. et al, Empagliflozin as Add-on Therapy to Pioglitazone With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther.* 2015;37(8):1773-1788
11. Merker L. et al, Empagliflozin as add-on to metformin in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2015 May 29. doi: 10.1111/dme.12814.
12. Haering HU. et al, Empagliflozin as add-on to metformin plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015 May 29, doi: 10.1016/j.diabres.2015.05.044
13. (1245.28) Ridderstrale M. et al, Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial; *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(9):691-700.
14. (1245.36) Barnett A.H. et al, Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial; *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(5):369-384.
15. (1245.48) Tikkanen I. et al, Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension; *Diabetes Care* 2015;38:420-428.
16. (1245.33) Rosenstock J. et al, Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycaemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes; *Diabetes Care* 2014;7:1815-23.
17. (1245.20) Roden M. et al, Empagliflozin monotherapy with sitagliptin a san active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial; *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:208-19.
18. (1245.23) Häring H-U. et al, Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial; *Diabetes Care* 2014;37:1650-59.
19. (1245.23) Häring H-U. et al, Empagliflozin as add-on to metformin plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes; *Diabetes Care* 2013;36:3396-3404.
20. (1245.19) Kovacs C.S. et al, Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial; *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(2):147-58.
21. (1245.25) Zinman et al, Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME); *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:102.
22. Zinman B. et al: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Sep 17. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
23. Dapagliflozine. Un hypoglycémiant aux risques disproportionnés, notamment renaux. *La revue Prescrire* 2013; 33:813-1 a 813-5.

Riferimenti Bibliografici CANAGLIFLOZIN:

1. Gazzetta Ufficiale 43 del 21.02.2014
2. Gazzetta Ufficiale 185 del 11.08.2014
3. Gazzetta Ufficiale 93 del 22.04.2015
4. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete, Rapporto Arno Diabete Veneto 2014
5. Standards of Medical Care in Diabetes—2015; *Diabetes Care* 2015;38(Suppl. 1):S1–S90
6. International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Brussels, 2012. www.idf.org/sites/default/files/IDF%20T2DM%20Guideline.pdf (accesso del 26.05.2015)
7. Qaseem A et al. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2012; 156: 218-231
8. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014
9. Nuovi farmaci incretino-mimetici per la cura del diabete. Gruppo multidisciplinare sui farmaci per il diabete Regione Emilia-Romagna. Linee guida terapeutiche n.5. Aggiornamento novembre 2014
10. DIA3010: Bode B. et al, Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial, *Hosp Pract* (1995) 2013;41,2:72-84
11. DIA3004: Yale J.-F. et al, Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease; *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013;15:463-473
12. DIA3005: Stenlöf K. et al, Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise; *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013;15:372-382
13. DIA3008sub: Neal B. et al, Efficacy and Safety of Canagliflozin, an Inhibitor of Sodium-Glucose Cotransporter 2, When Used in Conjunction With Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes, *Diabetes Care* 2015;38:403-411
14. DIA3006: Lavalle-González F.J. et al, Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial, *Diabetologia* 2013;56:2582-2592
15. DIA3002: Wilding J. et al, Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial; *Int J Clin Pract* 2013;67,12,1267-1282
16. DIA3012: Forst T. et al, Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone, *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2014;16;467-477
17. DIA3009: Cefalu W.T. et al, Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial, *Lancet* 2013;382:941-950
18. DIA3015: Schernthaner G. et al, Canagliflozin Compared With Sitagliptin for Patients With Type 2 Diabetes Who Do Not Have Adequate Glycemic Control With Metformin Plus Sulphonylurea, *Diabetes Care* 2013;36:2508-2515
19. EPAR:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002649/WC500156457.pdf
20. DIA3008: Neal B. et al, Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)-A randomized placebo-controlled trial, *American Heart Journal* 2013;166,2:217-223
21. Canagliflozine. Me-too de la trop dangereuse dapagliflozine. *La revue Prescrire* 2014, 34:733-5.

NUOVE ENTITÀ TERAPEUTICHE (NET)**1 luglio-15 ottobre****NET NEL TERRITORIO**

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo al pubblico	Indicazioni
Canaglifozin	Invokana® - Janssen Cilag 30 cpr riv 100 mg PVP € 66,34 30 cpr riv 300 mg PVP € 98,52 Classe: A PHT PT AIFA Ricetta: RRL, su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (internista, endocrinologo, geriatra)	Indicazioni rimborsabili a carico del SSN Invokana è indicato nei pazienti adulti con diabete di tipo 2: -in monoterapia, nei pazienti intolleranti alla metformina nei quali l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulti controindicato o non appropriato; -in associazione a metformina (duplice terapia), nei casi in cui l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulti controindicato o non appropriato; - in associazione a insulina, con o senza metformina
Canaglifozin/ metformina	Vokanamet® - Janssen Cilag 60 cpr riv 50 + 850 mg PVP € 66,34 60 cpr riv 50 + 1.000 mg PVP € 66,34 60 cpr riv 150 + 850 mg PVP € 98,52 60 cpr riv 150+ 1.000 mg PVP € 98,52 Classe: A PHT PT AIFA Ricetta: RRL, su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (internista, endocrinologo, geriatra)	Indicazioni rimborsabili a carico del SSN Invokana è indicato nei pazienti adulti con diabete di tipo 2: -in monoterapia, nei pazienti intolleranti alla metformina nei quali l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulti controindicato o non appropriato; -in associazione a metformina (duplice terapia), nei casi in cui l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulti controindicato o non appropriato; - in associazione a insulina, con o senza metformina
Interferone beta 1a peghilato**	Plegridy® - Biogen Idec Italia sc 1 siringa 63 mcg + 1 siringa 94 mcg € 560,45 (ex-factory) sc 1 penna 63 mcg + 1 penna 94 mcg € 560,45 (ex-factory) sc 2 siringhe 125 mcg € 892,43(ex-factory) sc 2 penne 125 mcg € 834,78 (ex-factory)	Plegridy è indicato nei pazienti adulti per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente

Interferone beta 1a peghilato**	Classe: A Nota Aifa 65 PHT PT Ricetta: RR (su prescrizione di specialisti operanti nei Centri designati dalle Regioni per prescrizione di farmaci di Nota 65)	
Lomitapide**	Lojuxta® - Aegerion Pharmaceuticals 28 cps 5 mg € 20.910 (ex-factory) 28 cps 10 mg € 20.910 (ex-factory) 28 cps 20 mg € 31.145,15 (ex-factory) Classe: A PHT Ricetta: RNRL, su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (cardiologo, endocrinologo, internista)	Lojuxta è indicato come adiuvante di una dieta a basso tenore di grassi e di altri medicinali ipolipemizzanti con o senza aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) in pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH). Quando possibile, deve essere ottenuta una conferma genetica di HoFH. È necessario escludere altre forme di iperlipoproteinemia e cause secondarie di ipercolesterolemia (ad es. sindrome nefrosica, ipotiroidismo)
Ossidrosso sucroferrico	Velphoro® - Vifor Phresenius Medical Care 90 cpr mast 500 mg PVP € 253,21 Classe: A PT PHT Ricetta: RRL, su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (nefrologo)	Velphoro è indicato per il controllo dei livelli sierici di fosforo in pazienti adulti affetti da malattia renale cronica (MRC) in emodialisi (HD) o dialisi peritoneale (PD). Deve essere somministrato nel contesto di un approccio terapeutico multiplo che può includere supplemento di calcio, 1,25diidrossi vitamina D3 o uno dei suoi analoghi, o calcimimetici per controllare lo sviluppo di osteodistrofia renale.
Perindopril/ Indapamide/ Amlodipina	Tripliam® - Les Laboratoires Servier 30 cpr riv 5 + 1,25 + 5 mg PVP € 16,81 30 cpr riv 5 + 1,25 + 10 mg PVP € 16,81 30 cpr riv 10 + 2,5+ 5 mg PVP € 16,10 30 cpr riv 10 + 2,5 + 10 mg PVP € 17,81 Classe: A Ricetta: RR	Terapia di sostituzione per il trattamento dell'ipertensione essenziale, in pazienti già controllati con l'associazione a dose fissa perindopril/indapamide e amlodipina, assunti alla stessa dose.

Simotocog (fattore VIII della coagulazione umano rDNA)*	Nuwiq® - Kedrion ev 1 fl polv+solv 250 UI € 162,50 (ex-factory) ev 1 fl polv+solv 500 UI € 325,00 (ex-factory) ev 1 fl polv+solv 1.000 UI € 650,00 (ex-factory) ev 1 fl polv+solv 2.000 UI € 1.300,00 (ex-factory) Classe: A PT PHT Ricetta: RR	Trattamento e profilassi degli eventi emorragici in pazienti con emofilia A (deficit congenito del fattore VIII). Nuwiq può essere usato in tutte le fasce d'età.
Umeclidinio/ vilanterolo	Anoro® - Glaxosmithkline Laventair® - A. Menarini os inal polv 55 + 22 mcg 30 dosi € 62,56 Classe: A PT AIFA Ricetta: RRL, su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (pneumologo, allergologo, geriatra, internista)	Trattamento broncodilatatore di mantenimento per alleviare i sintomi nei pazienti adulti con malattia polmonare ostruttiva cronica (BPCO).

*La Regione Veneto ha stabilito che l'erogazione di medicinali a base di fattori della coagulazione possono essere distribuiti esclusivamente attraverso la DPC o la Distribuzione diretta (circolare n. 348356 del 31/08/2015). Per tali medicinali è stato inserito quindi il prezzo ex factory. ** Considerato il Prezzo ex-factory perché nella Regione Veneto è prevista la Distribuzione diretta di questi farmaci.

NET IN ATTESA DI DEFINIZIONE DELLA RIMBORSABILITÀ'

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo	Indicazioni
Darunavir/cobicistat	Rezolsta® - Janssen Cilag 30 cpr riv 800+150 mg PVP € 900,00 Classe: CNN Ricetta: RNRL, su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (infettivologo)	In combinazione con altri farmaci antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana-1 (HIV-1) in adulti di almeno 18 anni di età. L'analisi del genotipo deve essere una guida per l'utilizzo di REZOLSTA.

Ivermectina	Efacti® - Galderma Italia crema 10 mg/g 15 g PVP: € 21,78 Classe: CNN Ricetta: RR	Trattamento topico delle lesioni infiammatorie della rosacea (papulopustolosa) in pazienti adulti
Olaparib	Lynparza® - Astrazeneca 448 cps 50 mg PVP € 11.886,61 Classe: CNN Ricetta: RNRL, su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo)	Come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, BRCA-mutato (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), che rispondono (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino.
Ospemifene	Senshio® - Shiongi Srl 28 cpr riv 60 mg PVP€ 60,00 Classe: CNN Ricetta: RNR	Trattamento dell'atrofia vulvare e vaginale sintomatica (AVV) da moderata a severa nelle donne in post-menopausa che non sono candidate alla terapia estrogenica vaginale locale.

CONFEZIONI COMPLEMENTARI

INSULINA GLARGINE

Insuline ed analoghi - A10AE04
Toujeo® Sanofi
sc 3 penne 300 UI/ml 1,5 ml PVP € 108,39
Classe CNN RR
Indicazioni: trattamento del diabete mellito negli adulti

Il dosaggio da 300 UI/ml si affianca a quello da 100 UI/ml

LIOTIRONINA

Ormoni tiroidei - H03AA02
Liotir® Ibsa farmaceutici Italia
os 30 fl 5 mcg/ml 1 ml PVP € 10,50
Classe C RR

os 30 fl 10 mcg/ml 1 ml PVP € 10,36
os 30 fl 15 mcg/ml 1 ml PVP € 15,53
os 30 fl 20 mcg/ml 1 ml PVP € 20,71
Classe A RR

Indicazioni: Stati di ipotiroidismo di varia origine.

I contenitori monodose si affiancano alla formulazione in gocce, compresse e alla forma iniettiva

TAPENTADOLO

Oppioidi - N02AX06
 Palexia® Grunenthal Italia
 40 cpr ril mod 25 mg PVP € 16,40
 Classe A RNR Tabella medicinali sezione D
 Indicazioni: trattamento, negli adulti, del dolore cronico grave che può essere trattato in modo adeguato solo con analgesici oppioidi.

Il dosaggio da 25 mg si affianca quello da 50, 100, 150, 200 e 250 mg

ALPROSTADIL

Urologici - G04be01
 Vitaros® Bracco
 crema 4 buste 3 mg/g 100 mg PVP € 48,00
 Classe CNN RR
 Indicazioni: trattamento della disfunzione erettile nell'uomo di età ≥ 18 anni. La disfunzione erettile è l'incapacità di raggiungere o mantenere un'erezione sufficiente per permettere un rapporto sessuale soddisfacente.

La formulazione in crema si affianca alla formulazione a livello intracavernoso e al dispositivo transuretrale

EQUIVALENTI NEL TERRITORIO**NUOVI PRINCIPI ATTIVI****ACIDO FUSIDICO/BETAMETASONE**

Costicosteroidi attivi, associazione con antibiotici- D07CC01
 Acido fusidico e betametasona Mylan®
 crema 20 + 1 mg/g PVP € 14,00
 Classe CNN RR

ARIPIPRAZOLO

Antipsicotici- N05AX12
 Aripirazolo Focus Krka®
 28 cpr 5 mg - € 80,14
 28 cpr 10 mg - € 85,25
 28 cpr 15 mg - € 85,25
 Classe CNN RR

BRINZOLAMIDE

Preparati antiglaucoma e miotici - S01EC04
 Brinzolamide Doc®, Sanzoz®, Teva®
 coll 1 fl 10 mg/ml 5 ml - € 6,92
 Classe A RR

BUDESONIDE/FORMOTEROLO

Adrenergici per aerosol- R03AK07
 Duoresp Spiromax Teva®
 os inal polv 160 mcg + 4,5 mcg - € 49,31
 os inal polv 320 mcg + 9 mcg - € 49,31
 Classe A RR
 Non è in lista di trasparenza (settembre)

DULOXETINA

Antidepressivi- N06AX21
 Duloxetina Krka®, Teva®
 7 cps gastrores 30 mg - € 2,19
 28 cps gastrores 30 mg - € 8,27
 28 cps gastrores 60 mg - € 17,45
 Classe A RR Nota Aifa 4 per dolore neuropatico diabetico periferico.
 Classe A RR per disturbo depressivo maggiore e disturbo d'ansia generalizzato

EPLERENONE

Antagonisti dell'aldosterone - C03DA04
 Eplerenone Mylan®
 30 cpr riv 25 mg - € 31,86
 30 cpr riv 50 mg - € 31,86
 Classe A RR

PARACALCITOLO

Sostanze antiparatiroidi - H05BX02
 Paracalcitolo Teva®
 28 cps 1 mcg - € 80,49
 28 cps 2 mcg - € 161,0
 Classe A RR PT PHT

PREGABALIN

Antiepilettici - N03AX16

Pregabalin Doc®, Teva®

14 cps 25 mg - € 1,97

14 cps 75 mg - € 4,89

56 cps 75 mg - € 19,56

14 cps 150 mg - € 7,31

56 cps 150 mg - € 29,19

56 cps 300 mg - € 43,79

Classe A RR per l'indicazione riguardante
l'epilessia

Classe C RR per le altre indicazioni

21 cps 50 mg - € 17,28

21 cps 100 mg - € 25,60

Classe C RR

NDR: Tali medicinali generici contenenti pregabalin sono prescrivibili a carico del SSN per l'indicazione "epilessia"; mentre per l'indicazione "dolore neuropatico periferico e centrale" non sono prescrivibili a carico del SSN per le indicazioni previste dalla Nota Aifa 4, in applicazione dei vincoli di copertura brevettuale dell'originator Lyrica®. Si precisa inoltre che pregabalin (sia Lyrica® che i farmaci equivalenti) per l'indicazione "disturbo d'ansia generalizzato" è in classe C

NUOVO DOSAGGIO**QUETIAPINA**

Antipsicotici- N05AH04

Quetiapina Doc®, Mylan®

60 cpr ril mod 200 mg - € 47,83

Classe A RR PHT

Ezetimibe per il colesterolo alto?

Ci sono scelte migliori *

A. Donzelli, Direttore Area EdAp – ASL Milano

A. Battaglia, MMG Verona

* Articolo comparso anche su *Pillole di buona pratica clinica*, edite dal Centro Studi [fondazione allineare sanità e salute.org](http://fondazione.allineare.salute.org)

Quesito Il grande RCT IMPROVE-IT è presentato come la prova finale del valore aggiunto in generale di ezetimibe rispetto a una statina e la conferma che “più basso è (il cLDL) meglio è”. Marketing e opinion leader dipingono ezetimibe come un grande progresso terapeutico. I dati lo confermano?

Risposta No. I dati riguardano solo gravi coronaropatici, con riduzione in 7 anni del 2% di eventi CV, ma non di mortalità. Non riportano gli eventi avversi gravi totali, il 42% ha interrotto le cure. Nei RCT vs placebo simva+ezetimibe ha dato alcuni morti in più. Ci sono interventi ben più efficaci e costo-efficaci.

Fonte. Cannon CP et al. Ezetimibe added to statin therapy after Acute Coronary Syndromes. *New Engl J Med* 2015; 372:2387.

Premessa

Pur sul mercato da molti anni, ezetimibe non aveva mai dimostrato un convincente valore aggiunto di interesse per i pazienti, al di là della capacità di abbassare il colesterolo(c)LDL del 15-20% in modo indipendente dalle statine.

Una revisione sistematica con metanalisi dei RCT pubblicati a tutto il 2013 ¹ aveva concluso che l'insieme:

- dei confronti simva+ezetimibe vs placebo aveva dato solo risultati non significativi, con questi RR puntuali: **mortalità da tutte le cause RR 1,02**, mortalità CV 0,91, mortalità non CV 1,08, ictus 0,86, infarto cardiaco 0,81, cancro 1,06, seri eventi avversi (SAE) totali 1,01
- dei confronti ezetimibe+ipolipemizzante vs stesso ipolipemizzante a pari dose (indicativi dell'effetto netto di ezetimibe) mostrava tendenza al danno per cancro, infarto cardiaco, ictus e SAE. Si aveva tendenza al danno persino maggiore in tutti gli esiti se il confronto era tra simva+ezetimibe e la sola simvastatina ¹. Per altro, a differenza di quanto rilevato per i più grandi RCT vs placebo, l'analisi dei

piccoli RCT con comparator attivo prodotti al 31-12-2013 non poteva garantire risultati precisi, per limiti di potenza statistica.

Dunque era molto attesa la pubblicazione di IMPROVE-IT.

Disegno dello studio

IMPROVE-IT ^{Fonte} è un RCT in doppio cieco, finanziato dal produttore di ezetimibe, su oltre 18.000 pazienti (età media 64 anni) ricoverati per sindrome coronarica acuta (SCA), trattati entro pochi giorni con simva+ezetimibe (40/10 mg) o simvastatina da sola (40 mg). Il follow-up mediano è stato di 6 anni (ma solo 5,9 nel gruppo ezetimibe ^a).

Esito primario: valutare i benefici di simva+ezetimibe vs simva da sola in pazienti con SCA da <10 giorni, stabilizzati, nel ridurre l'insieme di: morte CV, infarto cardiaco o ictus non fatali, ricoveri per angina instabile, rivascolarizzazioni coronariche (≥30 giorni dopo la randomizzazione).

Risultati presentati

Il cLDL medio nello studio è stato 70 mg/dl nel gruppo con simvastatina, 54 mg/dl nel gruppo simva+ezetimibe. Percentuali stimate (Kaplan-Meier) dell'esito primario a 7 anni: 32,7% nel gruppo con ezetimibe, 34,7% con simvastatina da

Esito	Simvastatina sola n. di pazienti (e stime % a 7 anni)	Simva+ezetimibe n. di pazienti (e stime % a 7 anni)	HR (* = differenze significative con cut-off corretto ^o)
Esito primario (morte CV, eventi CV maggiori, ictus non fatali)	2.742 (34,7%)	2.572 (32,7%)	0,936*
Morte da ogni causa	1.231 (15,3% ?)	1.215 (15,4% ?)	0,99 ?
Mortalità CV	538 (6,8% ?)	537 (6,9% ?)	1,00 ?
Mortalità coronarica	461 (5,8%)	440 (5,7%)	0,96
Ogni infarto	1.118 (14,8%)	977 (13,1%)	0,87*
Infarti mortali ^{&}	49 (0,7%)	41 (0,5%)	0,84
Ogni ictus	345 (4,8%)	296 (4,2%)	0,86
Ictus ischemici	297 (4,1%)	236 (3,4%)	0,79*?
Ictus emorragici	43 (0,6%)	59 (0,8%)	1,38
Rivascolarizz. coron.	1.793 (23,4%)	1.690 (21,8%)	0,95
Ricoveri angina instab.	148 (1,9%)	156 (2,1%)	1,06

Il database per l'analisi qui presentata è stato bloccato il 21 ottobre 2014.
^o Il livello di confidenza adottato dagli autori va ridotto in analisi non primarie.
[&] Perché gli autori riportano gli infarti mortali e non gli *ictus mortali*? Forse perché con ezetimibe non si sono affatto ridotti...

sola (differenza assoluta di rischio 2%, HR 0,936; P=0,016). Le percentuali di cancro ed eventi avversi prespecificate sono stati simili.

In Tab. 1 c'è un estratto dei risultati, enfatizzati dagli autori (in relazioni finanziarie con lo sponsor) e da vari opinion leader all'incirca così:

“Il gruppo con ezetimibe ha avuto una riduzione del 13% degli infarti, del 14% degli ictus (del 21% di quelli ischemici), con effetto ancor maggiore in diabetici e soggetti ≥75 anni. IMPROVE-IT è il primo RCT a dimostrare un beneficio incrementale aggiungendo ezetimibe a una statina. E dimostra benefici aggiuntivi abbassando il cLDL ben sotto la soglia di 70 mg/dl, finora raccomandata dopo una SCA.

Lo slogan coniato anni fa da Cannon per il cLDL, “The lower the better”, diventa oggi “The even lower the even better”. I risultati si dovranno considerare nel riformulare le linee guida”.

Valutazione critica

IMPROVE-IT ha segnato un punto a favore di ezetimibe: quanto sia importante e credibile lo giudichi chi leggerà questa scheda. Autori e media raccontano solo parte della storia: ecco gli stessi dati ri-presentati come segue, da un altro punto di vista. Con ezetimibe:

– gli infarti sono diminuiti, ma la **mortalità CV** no,

le stime % proiettate a 7 anni (torneremo sul punto!) mostrerebbero anzi un minimo trend in **aumento** [sarebbe inoltre utile sapere quanti infarti erano *periprocedurali*/entro 24 ore da un'angioplastica e definiti solo da elevazioni asintomatiche di enzimi cardiaci]

– L'esito primario si è verificato in termini assoluti nel 2% meno di pazienti. Ciò non consente grandi entusiasmi: dai dati grezzi si calcola che dopo una SCA vanno trattati 55 pazienti per 6 anni con simva+ezetimibe per evitare a 1 un evento CV
 – I diabetici da trattare sono 19 per 7 anni per averne 1 con beneficio CV (NNT 19); ma i non diabetici non avranno benefici, nonostante molti

anni di terapia a piene dosi con simva+ezetimibe (e le statine aumentano i casi di diabete tra chi non l'aveva)

– Il n. di coronaropatici ≥75 anni da trattare per evitare un evento CV sarebbe 12, ma i pazienti <75 anni sarebbero trattati per molti anni senza benefici

- Gli **ictus totali** sono **diminuiti del 14%** (senza per altro varcare la significatività statistica), quelli ischemici di un significativo (?) **21%**, ma gli **ictus emorragici**, di norma meno frequenti ma più gravi, sono in tendenza aumentati: **+38%**
- Le **morti coronariche** hanno un trend in riduzione (5,8% con simvastatina, 5,7% con simva+ezetimibe: **HR 0,96**), ma i ricoveri per **angine instabili** un trend in aumento (1,9% con simvastatina, 2,1% con simva+ezetimibe: **HR 1,06**)
- Nel gruppo sola **simvastatina** si è avuto il **27%** di titolazioni fino a **80 mg** (dosi raggiunte solo nel 6% dei casi con simva+ezetimibe), e c'è prova che tale alta dose di simvastatina aumenta in modo sproporzionato alcuni effetti avversi ²
- Il **42%** in entrambi i gruppi ha **interrotto** i farmaci assegnati. Quanti per la percezione di effetti avversi, ad es. **problemi muscolari**? Un elegante RCT ³ ha dimostrato con **simvastatina** (e altre statine) **riduzione di energia** e **aumento di fatica durante l'esercizio** in gruppi vulnerabili come

donne e anziani. O a motivo di nuova insorgenza di **cataratta** ⁴, **diabete** ⁵, **aumento di peso** a lungo termine ⁶, **problemi cognitivi** ⁷?

Se un intervento aggressivo è ammissibile per pazienti infartuati, ciò non vale in prevenzione primaria, anche perché è **dubbia la sicurezza a lungo termine di riduzioni così estreme** di colesterolo, ad es. sullo stato cognitivo. Anche per la mortalità totale è dubbio se nei grandi anziani un cLDL piuttosto alto abbia un significato sfavorevole come negli adulti/soggetti di mezz'età: vari studi osservazionali fanno addirittura pensare il contrario ⁸⁻¹⁵

- Comunque anche in IMPROVE-IT la mortalità totale con ezetimibe non si è ridotta. Dalla Tab. 1 (dati da ^{Fonte, Table 2}) non si capisce se si sia un poco ridotta (HR 0,99), o se sia lievemente aumentata (% di morti stimati a 7 anni: 15,3% con sola simvastatina, 15,4% con simva+ezetimibe), benché sempre in misura lieve e non significativa, com'è stato finora negli altri RCT con simva+ezetimibe:

UK-HARP ¹⁶ (2006): **+3 morti** (vs simva- da sola)
 ENHANCE ¹⁷ (2008): **+1 morto** (" " " ")
 West ¹⁸ (2011): **+1 morto** (" " " ")
 SEAS ¹⁹ (2008): **+ 5 morti** (vs placebo)
 SHARP ²⁰ (2011): **+26 morti** (vs placebo) (+20 se *pesati* per denominatori non identici).

Pur con differenze non significative, il fatto che **simva+ezetimibe** avesse già avuto **per cinque volte qualche morto più del comparator** si potrebbe paragonare a solo scopo didattico al lancio per cinque volte di una moneta, che ricada sempre con *croce*. Con il calcolo combinatorio, la probabilità che ciò accada per puro effetto del caso è il 3%~. Se venisse **croce anche nel sesto lancio**, la probabilità che ciò sia dovuto al caso scenderebbe a ~1,6% ^b. Se invece il sesto lancio desse testa, le probabilità di avere per caso 5 croci e 1 testa sarebbero 9,3%.

Poiché i dati di mortalità pubblicati sul NEJM sono contraddittori (il n. di morti totali e CV dichiarati si scontra con le rispettive "percentuali stimate a 7 anni" dagli stessi autori !), e che finora non abbiamo letto chiarimenti in proposito, c'è la possibilità che anche questa volta ezetimibe abbia avuto qualche morto in più (vedi riquadro).

Se sponsor ^c e ricercatori non volevano danni d'immagine per un farmaco che, nei confronti, aveva finora dato qualche morto in più rispetto al placebo o a simvastatina da sola, si può ipotizzare che abbiano usato l'*accorgimento* che segue. Il n. di morti totali e CV riprodotti in Tab. 1 sono quelli realmente rilevati al 21-10-2014, come dichiarato, ma il follow-up del gruppo con sola simvastatina è stato un po' più lungo (6 anni vs 5,9 con simva-ezetimibe), e perciò ha accumulato qualche morto in più. Le percentuali discordanti indicate tra parentesi si riferiscono (come dichiarato) a *stime proiettate a 7 anni*: in queste compaiono i dati % (KM) di mortalità **corretti** per il diverso follow-up: 15,3% con simva- da sola, 15,4% con simva+ ezetimibe. Il dettaglio può sfuggire se ci si limita a guardare l'HR riportato nell'ultima colonna, 0,99, che corrisponde a quanto calcolabile dai dati grezzi [(1.215/9.067)/ (1.231/9.077)] non corretti per il diverso follow-up, e lascia pensare a un lieve trend in vantaggio per il gruppo simva+ezetimibe. Così gli autori avrebbero raggiunto l'obiettivo auspicato senza alterare i dati pubblicati. Certo, è solo un'ipotesi, e i dati discordanti potrebbero avere altre spiegazioni. Saremo lieti di verificarlo, se gli autori daranno accesso al data set, come abbiamo richiesto nel *Comment* postato sul *New England* ²¹, in coerenza con la **Dichiarazione di Helsinki dell'Associazione Medica Mondiale** (2013, p. 36), approvata dall'OMS, e dalla trasparenza richiesta da EMA e AIFA. Finché non saranno consentite analisi indipendenti del data set (reso pubblico), **manterremo le nostre riserve sui risultati di IMPROVE-IT**, in questo e su altro. E in buona compagnia ^d.

- Sugli esiti nei diversi sottogruppi il *Comment* di Nelson ²¹ solleva un altro problema. Deplora anzitutto che per un farmaco così costoso non si riportino in modo articolato i n. di pazienti da trattare per avere un beneficio (NNT), ma trova gli elementi per calcolarli, *sepoliti* a pag. 40-41 dell'Appendix. Nell'analisi per sottogruppi, sottolinea che in questi pazienti con SCA il beneficio di simva+ezetimibe

riguarda solo alcuni sottogruppi (diabetici, anziani ≥75 anni). Dunque l'associazione con ezetimibe non sarebbe razionalmente proponibile neppure in ampi sottogruppi della popolazione con SCA. E mancano ovviamente prove per proporla in prevenzione primaria.

- Bisognerebbe anche conoscere il dato dell'**insieme degli eventi avversi gravi** (SAE), che includono gli eventi CV, ma anche **altri** eventi gravi, cioè **tutti** quelli che abbiano determinato morte, lunghi ricoveri e disabilità permanente (e **non** solo quelli che i ricercatori ritengono di attribuire ai farmaci assegnati). Se simva+ezetimibe riduce eventi CV senza aumentarne altri, l'insieme dei SAE si deve ridurre; se ciò non accade significa che altri SAE aumentano. In effetti nei primi RCT con statine, che usavano pubblicare i SAE (AFCAPS/TexCAPS con lovastatina, PROSPER con pravastatina) i **SAE totali non si sono ridotti**.

Quanto sopra può controbilanciare i messaggi del marketing; poi medici e pazienti interessati potranno decidere in modo **consapevole**, come chiede anche la legge, se aggiungere ezetimibe alla terapia, o puntare su alternative.

Tra queste, atorvastatina è l'attuale standard di efficacia dopo una SCA. Se l'obiettivo fosse abbassare il cLDL, **atorvastatina 40 mg + 60 g di noci** (o simili) al dì ridurrebbero il cLDL quanto 40 mg di **simva+ezetimibe**, al costo annuo per il SSN di € **116** anziché **785**. E una **porzione al dì di noci** si associa a un **-20/-27% di mortalità totale** ²²⁻²³ e a riduzioni di **mortalità cardiaca** ancor maggiori.

Oppure, una sufficiente adesione alla dieta "portfolio" ²⁴ (v. *Pillola di ES* n. 24) ha dimostrato in vari RCT di ridurre il cLDL del 30% circa, ben più di ezetimibe. Inoltre oggi il grande RCT PREDIMED ²⁵ ha dimostrato che in soggetti ad alto rischio CV che già seguono una dieta con pochi cibi animali e molti vegetali, che include anche:

- ≥5 porzioni al giorno di frutta e verdura
- e pesce e legumi almeno tre volte/settimana

l'aggiunta di **4 cucchiaini al dì di olio d'oliva ev** o di **30 g al dì di noci/frutta secca oleosa (noci, mandorle, nocciole)** ha **ridotto infarti, ictus o morti CV** di un **ulteriore 30%**. E la **mortalità totale** ha teso a ridursi (**-18%** con l'**olio ev**, **-3%** con le **noci** ^{2,e}, che però hanno

ridotto molto gli **ictus: -46%**).

È vero che in PREDIMED i pazienti erano ad alto rischio CV (con ipolipemizzanti >55%, antipertensivi 80%, quasi metà diabetici...), ma senza SCA all'arruolamento come in IMPROVE-IT. Si considerino però gli enormi studi di coorte di sanitari USA, di alto livello metodologico, con follow-up di 32 anni nel Nurses' Health su infermiere e di 22 anni sul Health Professionals Follow-Up su sanitari maschi ²⁶. Chi ha avuto un infarto e adottato in seguito una dieta ricca di **fibra alimentare** (+11,6 g, soprattutto da **cereali integrali**) ha ridotto in modo significativo la **mortalità totale (-31%)** e quella **CV (-35%)** rispetto a chi ha un poco ridotto il consumo di fibra.

Qualcuno dirà che questi studi di coorte, benché eccellenti e in grado di attuare correzioni per tutti i principali fattori di confondimento noti, oltre che finanziati dalla Sanità pubblica e con autori senza conflitti d'interesse, non raggiungono la validità di un RCT come IMPROVE-IT (per altro con sponsor commerciale e autori con vaste relazioni finanziarie con i produttori di ipolipemizzanti). Ma in attesa che una Sanità pubblica in crisi trovi le risorse e la lungimiranza per fare su infartuati altri grandi RCT come PREDIMED, o in attesa che simili RCT li sponsorizzi l'industria farmaceutica (cioè mai!), **l'importante è che l'insieme di queste informazioni sia portato ai clinici e ai pazienti**, che hanno legittimo interesse a operare scelte ben informate.

Appendice

IMPROVE-IT ha almeno confermato la *teoria dei target*, cioè che più si abbassa il cLDL meglio è? In pratica, che un cLDL <55 mg/dl sia il *nuovo target* cui puntare nell'infartuato?

Può darsi, ma neppure questo è *dimostrato*, dato che IMPROVE-IT (come gli altri grandi RCT su ipolipemizzanti) ha randomizzato l'assegnazione a *farmaci*, non a *soglie*. Con tale disegno non può quindi dimostrare la superiorità di una soglia rispetto a un'altra, come spiegano le Linee Guida USA ²⁷, che per questo han preso le distanze dalla "teoria dei target".

Questa nota di metodo ha concrete ricadute sugli enormi interessi mossi nel mercato degli ipolipemizzanti dall'arrivo degli **anticorpi monoclonali**

PCSK9, come **evolocumab**. Questi riducono il cLDL anche del 60%, ma l'asserita efficacia sugli eventi CV²⁸ è da dimostrare²⁹, come la loro sicurezza a lungo termine e un'efficacia comparativa che ne giustifichi i costi, che fanno impallidire ezetimibe.

- a. Dettaglio, non irrilevante, presente nelle slide ufficiali.
- b. NB: con una moneta la probabilità che ricada *croce* a ogni lancio è costante (50%) e consente previsioni precise; non è così con i risultati di mortalità nei RCT, ma i ripetuti esiti a sfavore di ezetimibe inquietano.
- c. In **Fonte** Appendix, par. *Trial leadership and investigators, figurano 17 Merck Sponsor Representatives, tra cui 2 Statistician e un'Editorial assistance*, che può coincidere con chi scrive l'articolo.
- d. Marcia Angell, capodirettrice del *New Engl J Med*, ha dichiarato: "No longer possible to believe much of clinical research published"
<http://ethicalnag.org/2009/11/09/nejm-editor>.
- e. Ma chi consumava molte noci anche alla baseline ha avuto un'alta e significativa riduzione di mortalità (Guash-Ferrè M. *BMC Med* 2013;11:164).

Bibliografia

1. Battaggia A, Donzelli A. Clinical efficacy and safety of ezetimibe on CV endpoints: systematic review and meta-analysis of RCTs. *PLoS ONE* 10:e0124587.
2. SEARCH Collaborative Group. Intensive lowering of LDLc with 80 vs 20 mg simvastatin daily in... MI: double-blind RT. *Lancet* 2010; 376:1658.
3. Golomb BA et al. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: a RCT. *Ann Intern Med* 2012;172:1180.
4. Wise SG. Statin and cataract... in Canada and US. *Can J Cardiol* 2014; 30:1613.
5. Mansi I. Statins and new-onset diabetes and diabetic complications: retrospective cohort study of US healthy adults. *J Gen Intern Med* 2015.
6. Sugiyama T et al. Different time trends of caloric and fat intake between statin users and nonusers among US adults. Gluttony in the time of statins? *JAMA Intern Med* 2014; 174:1038.
7. Strom BL et al. Statin therapy and risk of acute memory impairment. *JAMA Intern Med* 2015; 175:1399.
8. Schatz IJ et al. Cholesterol and all-cause mortality in elderly ... Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* 2001; 308:351.
9. Petersen LK et al. A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds. *Age and Ageing* 2010; 39:674.
10. Newson RS et al. Association between serum cholesterol and nonCV mortality in older age. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:1779.
11. Nago N. Low cholesterol is associated with mortality from stroke, heart disease, and cancer: Jichi Medical School Cohort Study. *J Epidemiol* 2011;21:67.
12. Simons LA et al. Predictors of long term mortality in the elderly: Dubbo Study. *Int Med J* 2011; 41:555.
13. Petursson H. Is the use of cholesterol in mortality risk algorithms in clinical guidelines valid? Ten years... HUNT 2 study. *J Eval Clin Pract* 2012; 18:159.
14. Bae J-M et al. Low cholesterol is associated with mortality from CV diseases: dynamic cohort study in Korean Adults. *J Korean Med Sci* 2012; 27:58.
15. Battaggia A, Donzelli A et al. Statine nell'anziano: revisione critica della letteratura metanalitica. *InfoFarma* 2013; 6:23.
16. Landray M. UK-HARP-II: a RT study of the safety and efficacy of adding ezetimibe to simvastatin as initial therapy ... CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:385.
17. Kastelein JJ et al. ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358:1431.
18. West AM et al. The effect of ezetimibe on peripheral arterial atherosclerosis depends upon statin use at baseline. *Atherosclerosis* 2011; 218:156.
19. Rossebø AB et al. SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359:1343.
20. Baigent C. The effects of lowering LDLc with simvastatin plus ezetimibe in CKD (SHARP): RCT. *Lancet* 2011; 377:2181.
21. Donzelli A, Battaggia A. Some questions, and request to access your data set. Comment to IMPROVE-IT, 2015 <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1410489#t=comments>. V. anche Comment 10-11 di Nelson S.
22. Bao Y et al. Association of nut with total and cause-specific mortality. *New Engl J Med* 2013; 369:2001.
23. Luu HN et al. Prospective evaluation of the association of nut/peanut with total and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med* 2015;175:755.
24. Jenkins DJA et al. Effects of cholesterol-lowering food vs lovastatin on serum lipids and CRP. *JAMA* 2003; 290:502 / - Assessment of the longer-term effects of cholesterol lowering foods in hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:582.
25. Estruch R et al. Primary Prevention of CV disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013; 368:1279. V. anche Table S10. Subgroup Analyses.
26. Li S et al. Dietary fiber intake and mortality among survivors of MI: prospective cohort study. *BMJ* 2014; 348:g2659.
27. Stone NJ et al. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic CV risk in adults: a report of ,, Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:S1 // **27**. VA/DoD Clinical Practice Guideline for the management of dyslipidemia for CV risk reduction. 2014.
28. Navarese EP et al. Effects of PCSK9 antibodies in adults with hypercholesterolemia. Systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163:40.
29. Battaggia A, Donzelli A. The statistical approach ... is not correct, the benefits of PCSK9 inhibitors is probably not significant. Comment to **28** posted 2015.

FINALMENTE ASSOLTO NELLO MARTINI, EX-DIRETTORE GENERALE DELL'AIFA

La V sezione del Tribunale di Roma ha definitivamente assolto «per insussistenza del fatto», su richiesta dello stesso pubblico ministero, Nello Martini, ex Dg e fondatore dell'Agenzia del Farmaco.

Dal maggio 2008, dopo una inchiesta che lo vedeva imputato di reato di «disastro colposo», a causa del ritardato aggiornamento di 20 bugiardini (su 15.000) ma che è costata a Nello Martini la destituzione dal suo incarico e il licenziamento senza stipendio.

Riproduciamo di seguito il comunicato del Dr Martini.

“Dopo oltre 8 anni dalle gravissime imputazioni della Procura di Torino di ‘disastro colposo’- per ritardato aggiornamento dei bugiardini di 20 specialità medicinali in commercio in tutti i paesi europei da 20 anni (!)- e dal mio ingiusto licenziamento dall’AIFA, la magistratura riconosce, per la seconda e spero ultima volta, insussistenti e prive di fondamento le accuse e le imputazioni che mi erano state rivolte.

Ho sempre creduto in un esito positivo di questa vicenda grottesca e surreale, ed anche se la sentenza non annulla i danni arrecati all’AIFA e al suo progetto, e non cancellerà mai la violenza mediatica subita, l’isolamento professionale e l’amarezza della vicenda personale e umana.

Anche in questo momento di felicità rimane il dolore non tanto per quanto ho personalmente subito ma per quello che hanno dovuto sopportare e pagare le persone a me vicine, vittime indirette ma non meno innocenti di questa vicenda.

Ringrazio quelli che mi sono stati vicino e non hanno mai mollato, ed anche quelli che, per ragioni nobilissime o per opportunismo, tra cui le Istituzioni, mi hanno lasciato da solo”.

Roma, 26 ottobre 2015

Dott. Nello Martini