

Ottobre 2016

5

FORUM CLINICO

Bassi livelli di LDLc non
vantaggiosi per gli anziani

Statine negli anziani

Contraccettivi fuori
prontuario

Eurobarometro e
Antibiotico resistenze

**SINTESI
NORMATIVA IN
AMBITO SANITARIO**

G.U. dal 6.08.2016 al
15.10.2016
e Normativa regionale

**ATTUALITÀ IN
TERAPIA**

ASA+Atorvastatina+ramipril

NET dal 01.08.2016 al
15.10.2016

LETTERE AL DIRETTORE

A proposito dello studio
PARADIGM-HF

Risposta dalla redazione



InfoFarma

**INFORMAZIONE INDIPENDENTE
E
AGGIORNAMENTO SANITARIO**



Battaglia A¹,
Donzelli A²

1.MMG. Verona
2.Medico.
Comitato
Scientifico
Fondazione
Allineare Sanità e
Salute

BASSI LIVELLI DI COLESTEROLO-LDL NON SEMBRANO VANTAGGIOSI PER GLI ANZIANI

Background e obiettivo

Una revisione sistematica¹ di studi osservazionali ha

recentemente considerato 68.094 pazienti ≥60 anni reclutati in 30 coorti arruolate in 19 ricerche, per studiare il rapporto tra cLDL ed esiti fatali (mortalità generale e CV).

In 16 coorti (92% dei pazienti considerati) si segnala un rapporto inverso tra cLDL e *mortalità generale*, che in 14 coorti raggiunge la significatività statistica; nelle rimanenti non si rileva alcun rapporto.

In due coorti la *mortalità CV* risultava significativamente più elevata negli strati a cLDL più basso; in 7 non è stata dimostrata alcuna relazione. Gli autori concludono che nei pazienti ultrasessantenni quanto rilevato dalla revisione è in aperto contrasto con l'ipotesi lipidica aterogena (*cholesterol hypothesis*) e invocano una revisione delle linee guida esistenti.

Nel presente articolo si considerano alcuni limiti di questa metanalisi. Le conclusioni non si possono considerare definitive per la natura osservazionale degli studi analizzati, la disomogeneità delle tecniche adottate da tale studi per ridurre il rischio di *bias* da fattori di confondimento e per alcuni problemi metodologici che saranno analizzati in questo articolo. Tuttavia, **la revisione pone comunque una forte ipotesi sulla spinta a trattare in modo aggressivo e indiscriminato il cLDL negli anziani.**

Concetti generali sull'analisi dei potenziali bias

Uno *studio osservazionale* è costruito per studiare gli effetti di una *esposizione* su un *esito*. Per comprendere l'argomento trattato occorre adottare un'astrazione: l'obiettivo era 'studiare il rapporto tra livelli di cLDL ed esiti fatali, e in tal senso l'*esposizione* non è definita da una particolare 'terapia', quanto da *livelli diversi di cLDL*. I risultati sono infatti presentati confrontando per l'esito mortalità soggetti con *bassi livelli di cLDL* e soggetti con *alti livelli di cLDL*.

I bracci degli studi osservazionali - a differenza dei bracci degli studi sperimentali (RCT) - per la natura stessa del disegno sono sempre più o meno sbilanciati nella distribuzione di fattori prognostici o di confondimento in grado di influenzare l'esito in modo indipendente dall'esposizione studiata. Dunque in uno studio osservazionale occorrono adeguati aggiustamenti (= bilanciamenti artificiali tra i due bracci di tutti questi fattori - almeno per quelli noti), per evitare distorsioni dei risultati.

Un ***fattore prognostico*** è una variabile in grado di influenzare un esito in modo indipendente dall'esposizione oggetto di studio: ad esempio in una ricerca osservazionale sull'effetto del fumo sull'infarto occorre aggiustare l'analisi anche per fattori diversi dal fumo (es: ipertensione), ma in grado di aumentare il rischio di infarto in modo indipendente dall'azione del fumo.

Un ***fattore di confondimento*** identifica una situazione più complessa, perché la variabile *confounder* è in grado di influenzare sia l'*esito* (come i fattori prognostici) che il livello di *esposizione*. Ad esempio, in uno studio in cui si valuti l'associazione tra microalbuminuria e disfunzione erettile, il diabete agisce da *confounder*, perché la malattia si associa sia alla microalbuminuria che al rischio di disfunzione erettile.

La tabella 1 (in appendice) illustra alcune caratteristiche dei 19 studi inclusi in questa revisione sistematica che abbiamo recuperato per una valutazione indipendente.

Esamineremo brevemente i rischi di bias associati all'analisi di Ravnskov.

Bias da selezione

Una critica che è stata subito mossa alla revisione è la possibile presenza di *selection bias*². Ad esempio i soggetti ≥60 anni inseriti nell'analisi potrebbero essere quelli più resistenti all'azione aterogena di alti livelli di cLDL per una selezione naturale (*'survivor bias'*), e molti dei soggetti con complicanze aterosclerotiche potrebbero quindi essere sfuggiti all'analisi solo perché già deceduti al momento dell'arruolamento.

Tuttavia l'esito analizzato era in questo caso la **mortalità**, e il 95% dei decessi per malattie CV si verifica in genere dopo i 60 anni, dunque dopo il cut off di età stabilito dalla revisione³. Dunque, data la natura dell'esito studiato, un *survivor bias* non dovrebbe aver contribuito al rischio di distorsioni in modo rilevante.

Confounding bias

Condizioni disabilitanti o di terminalità

Un'altra critica formulata a Ravnskov² riguarda la possibilità di un *confounding bias*, che qui prenderebbe il nome di *bias due to prognosis*. Gli studi inclusi, cioè, potrebbero aver arruolato soggetti in cui una condizione di partenza (es: cancro, malnutrizione da fragilità..) potrebbe aver agito da fattore confondente, perché in grado di condizionare sia l'esposizione (= *bassi livelli di cLDL*) che l'esito (= *aumentato rischio di morte*)².

Alcuni studi considerati da Ravnskov avevano però escluso i pazienti deceduti nei primi anni di follow-up, proprio per eliminare i decessi attribuibili a malattie preesistenti ed evitare il loro effetto confondente¹. In proposito, alcune ricerche hanno escluso tutti i decessi registrati entro il 1° anno di follow-up⁴⁻⁹. Altre hanno addirittura escluso i decessi entro i primi 4 anni¹⁰.

I critici hanno sostenuto che un solo anno di follow-up non fosse sufficiente a eliminare le patologie confondenti². Non siamo d'accordo con l'obiezione: l'esclusione dei decessi a un anno è prassi metodologica comune in studi in cui si prevede un *bias due to prognosis*: è stata ad esempio utilizzata anche in studi che esaminavano i rapporti tra insulina e cancro¹¹. Inoltre in altre ricerche incluse nella revisione sono stati adottati metodi alternativi per affrontare il rischio di questo tipo di bias: Zimetbaum¹², ad esempio ha escluso i malati terminali dall'arruolamento; Chyou⁴ ha escluso i decessi precoci e ha anche aggiustato i risultati per presenza di neoplasie in condizioni basali, accorgimento adottato anche da altri^{7, 13-16}; Fried¹⁴ ha inoltre considerato tra i fattori di aggiustamento anche le condizioni di disabilità. Pertanto oltre due terzi degli studi considerati dalla revisione (13 su 19 = 68,4%) hanno adottato accorgimenti per contrastare questo tipo di bias.

Malattie cardiovascolari

I pazienti affetti da malattie CV (quindi con maggior probabilità di essere esposti a bassi livelli di cLDL perché trattati con statine) hanno prognosi peggiore (= *maggior rischio di morte*) rispetto ai non affetti, che sono ovviamente meno trattati con statine e quindi possono avere livelli di cLDL più alti (= *maggior esposizione al cLDL*). Dunque l'aggiustamento per concomitanti patologie CV è in questi studi un criterio metodologico fondamentale. Nella revisione di Ravnskov sono stati eseguiti aggiustamenti per malattie CV o per fattori di rischio dal 90% delle ricerche incluse (17 ricerche su 19)^{4-10, 12-21}. Bisogna però riconoscere che la scelta delle covariate era diversa da uno studio all'altro (vedi tabella 1 in appendice).

Malattie croniche di altra natura

I pazienti affetti da altre malattie croniche potrebbero avere una prognosi peggiore (= *maggior rischio di morte*) rispetto ai pazienti non affetti: se quindi fossero distribuiti in modo sbilanciato tra i gruppi a confronto (= *cioè tra i soggetti con diversi livelli di cLDL*) l'analisi potrebbe produrre risultati distorti in assenza di opportuni aggiustamenti. Ravnskov riconosce che i modelli multivariati lanciati dalle ricerche incluse avevano considerato covariate molto diverse da studio a studio, con aggiustamenti per co-patologie molto eterogenei da una ricerca all'altra. Pochi studi hanno esplicitamente inserito la comorbidità come covariata di aggiustamento nei modelli di regressione^{14, 15, 22}. In altri l'aggiustamento è stato fatto solo per proxy di comorbidità come i parametri di laboratorio^{9, 16, 19, 20}, o in alternativa per poche o isolate condizioni morbose (disturbi cognitivi, anemia, ecc.)^{5, 8}.

A nostro parere, pur non sottovalutando la necessità di aggiustamenti per situazioni di comorbidità, rileviamo che nel contesto affrontato da questa revisione, le malattie concomitanti e/o la rispettiva gravità sono *fattori prognostici* e non *fattori di confondimento*, essendo in grado di condizionare la prognosi (= *la mortalità*) ma non l'esposizione (= *i bassi livelli di cLDL*). Per fare un esempio, l'importanza di aggiustamenti per *BPCO* o *malattie reumatiche* enfatizzata dalle critiche formulate da² è mitigata dal fatto che eventuali distorsioni da sbilanciamento di queste patologie tra i gruppi a confronto (= *tra individui con bassi o alti livelli di cLDL*) non necessariamente avrebbe spostato i risultati in favore dell'esistenza di un rapporto causale tra ipocolesterolemia e mortalità.

Per esempio la condizione "BPCO" è senz'altro associata a un maggior rischio di morte, ma non, altrettanto, a un maggior rischio di bassi livelli di cLDL. In altri termini, la BPCO rappresenta un fattore prognostico ma non un fattore confondente, per cui la direzione della distorsione prodotta dallo sbilanciamento per questa variabile dipende solo dal braccio in cui ha maggior prevalenza.

Prescrizioni di statine concomitanti o successive all'arruolamento

I pazienti con bassi livelli di cLDL potrebbero essere in trattamento ipolipemizzante, e ciò costituirebbe un importante fattore di confondimento, perché in grado di condizionare sia l'esposizione (= i bassi livelli di cLDL) che l'esito (= la mortalità generale). Infatti, benché le statine nei soggetti ad alto rischio CV riducano gli esiti fatali, ci sono indicazioni che solo il 50% circa della loro efficacia sia spiegata in modo adeguato dalle variazioni di cLDL²³.

La possibile distorsione imputabile a questo fattore di confondimento è stata oggetto di forti critiche a Ravnskov². In effetti, l'aggiustamento per prescrizioni di statine è stato considerato solo in 4 studi sui 19 inclusi nella revisione (4/19 = 21%). Tre di questi^{9,14,16} hanno aggiustato per l'uso di statine rilevato al momento dell'arruolamento (approccio paragonabile all'*intention to treat* degli studi sperimentali), mentre il quarto⁶ ha aggiustato per prescrizioni di statine iniziate *dopo l'arruolamento*, inserendo nell'analisi l'informazione come variabile dicotomica *modificatore di effetto* (= nel formato di variabile d'interazione). Questo studio ha rilevato che la mortalità dei soggetti che dopo l'arruolamento avevano avuto almeno una prescrizione di statine risultava in genere più bassa rispetto a quella dei soggetti non trattati, per entrambi i sessi e per tutti gli strati di età⁶.

Riteniamo però importanti due considerazioni. Anzitutto, aggiustare i risultati per una prescrizione di statine successiva all'arruolamento equivale a un approccio '*per protocol*', in quanto considera variazioni dell'esposizione (= variazioni dei livelli di cLDL) insorte **dopo** l'arruolamento. Questo approccio impone la necessità di aggiustare i risultati per un *time-varying confounding* (= la variazione in itinere di cLDL dovuta alla somministrazione di statine): il confondente (statine) può

condizionare infatti in modo indipendente sia l'esposizione (cLDL) che l'esito (mortalità generale), perché, come sopra riportato, solo il 50% circa dell'efficacia delle statine è ragionevolmente spiegata dall'abbassamento del cLDL²³. Le analisi adatte a questo aggiustamento (*inverse probability weighting of marginal structural models*²⁴) sono molto più sofisticate del metodo usato da Barthum⁶, per cui i risultati segnalati da questo autore non sono a nostro avviso del tutto affidabili. In secondo luogo (vedi sopra) altre 13 ricerche incluse nella revisione - pur non avendo eseguito aggiustamenti per concomitanti prescrizioni di statine - avevano comunque aggiustato per presenza di fattori di rischio CV e/o di malattie CV basali, tutte condizioni in potenza confondenti perché associate sia a peggior prognosi (= *maggior mortalità*) che a maggior probabilità di bassi valori di cLDL (= *minor esposizione*) per eventuali terapie ipolipemizzanti associate^{4, 5, 7,8,10,12,13, 15,17-21}. Per altro ribadiamo che la scelta delle covariate era molto eterogenea tra uno studio e l'altro (vedi appendice).

I risultati della revisione sono abbastanza affidabili?

La tabella 2 illustra un'analisi generale della qualità della revisione di Ravnskov: usando la check list di AMSTAR²⁵ essa soddisfa 4 item sui 9 applicabili (44,4%: 4 soddisfatti, 4 non soddisfatti, 1 impossibile rispondere 2 non applicabili): la qualità di questa revisione è dunque intermedia.

L'interpretazione dei risultati delle prove osservazionali è da sempre oggetto di tormentati dibattiti. Per esempio è stato suggerito che, essendo gravati da notevoli incertezze, i dati osservazionali si dovrebbero usare soprattutto come generatori di ipotesi (= *exploratory use*) più che per analisi di causalità (= *confirmatory use*)²⁶, e uno dei commenti alla revisione²⁷ lo ha rimarcato. Ravnskov ha però ragionevolmente risposto che, se il riscontro di un'associazione non coincide con la dimostrazione di un nesso di causalità, **la dimostrazione di un'associazione inversa costituisce il più forte argomento contro la presenza di un nesso di causalità**³.

La dimostrazione di una relazione inversa tra cLDL e mortalità in 16 delle coorti analizzate (92% dei pazienti considerati) è senz'altro un segnale di allarme, che dovrebbe imporre una **grande cautela nel proporre target aggressivi di cLDL per gli anziani, in attesa che il punto sia approfondito con adeguati RCT**.

Ci permettiamo per altro di osservare che tali RCT non sono scontati, data l'evidente mancanza di interesse dell'industria a finanziarli e la posizione dominante tra le Società scientifiche a favore di trattamenti ipolipemizzanti aggressivi a qualsiasi età²⁸. È comunque **degno di nota che nessuna delle ricerche analizzate abbia dimostrato un'associazione positiva tra cLDL e rischio di morte CV o da tutte le cause.**

Ravnskov ha utilizzato come criteri di inclusione ricerche su popolazioni "rappresentative" della popolazione generale. La sua intenzione era probabilmente di studiare i rischi di un uso indiscriminato di statine, politica di rimborsabilità abbracciata da anni anche dall'Agenzia Italiana del Farmaco²⁹ in campioni che rappresentassero gli anziani nella "real life". Tuttavia l'obiettivo esplicito della revisione non era indagare sull'efficacia di un trattamento nella popolazione generale anziana (= *effectiveness research question*), quanto piuttosto sulla natura del rapporto tra cLDL (cholesterol hypothesis), ed esiti fatali nelle età senili (= *etiology research question*). In quest'ottica l'associazione tra cLDL ed eventi potrebbe essere legittimamente studiata anche in casistiche 'non rappresentative' ma altrettanto importanti, quali i pazienti in prevenzione secondaria, i soggetti nefropatici o comunque appartenenti ad altre categorie di rischio.

Cambiare le linee guida?

In altre sedi abbiamo ripetutamente sottolineato la necessità di rivedere radicalmente la teoria *lower is better* e dei *target lipidici*, che riteniamo abbia condizionato in modo improprio linee guida molto popolari come le ESC³⁰ e, di conseguenza, anche le decisioni AIFA³¹. Siamo pertanto pienamente d'accordo con la proposta di Ravnskov di rivisitare in modo radicale queste linee guida (e quindi le decisioni AIFA su di esse basate), anche per altri motivi.

La teoria *lower is better* si basa infatti sui risultati delle metanalisi CTT³²⁻³⁴, nei confronti delle quali abbiamo avanzato varie critiche³⁵. Siamo pertanto contrari a generalizzare le raccomandazioni CTT all'età geriatrica, dove tra l'altro gli effetti delle statine su esiti fatali non sono stati analizzati (l'ultima metanalisi riporta i risultati di efficacia nell'età senile in un'analisi per sottogruppo che riguarda solo l'esito composito primario³⁴).

Peraltro la verifica dell'ipotesi lipidica e in particolare del rapporto tra mortalità e cLDL **non si può basare solo su studi non randomizzati.**

Una revisione della letteratura metanalitica di RCT sulla gestione dell'ipercolesterolemia nell'anziano ha dimostrato²⁹ che:

- a) in prevenzione primaria non esistono prove convincenti dell'efficacia delle statine su esiti fatali
- b) in prevenzione secondaria esistono prove a favore di una riduzione del rischio di ictus
- c) per tutti gli altri esiti le incertezze sono troppe e i problemi di metodo troppo gravi per poter formulare convincenti conclusioni.

Il rapporto dose-risposta tra cLDL e mortalità *negli anziani* non è stato tuttavia mai affrontato da alcuna ricerca sperimentale. L'unico RCT sull'efficacia delle statine nell'anziano che non abbia studiato esiti surrogati è PROSPER^{36a}, altre esperienze non tarate in origine su queste fasce d'età hanno considerato l'efficacia delle statine nell'anziano solo in analisi per sottogruppi. In PROSPER il cLDL al 3° mese raggiunse con pravastatina 96,6 mg/dl (da valori basali di 146,9 mg/dl), senza alcun risultato sulla mortalità generale [HR 0,97 (0,83-1,14)], con vantaggi su un esito composito cardiovascolare, insieme però a un significativo aumento dell'incidenza di tumori; anche nella successiva fase osservazionale dello studio (PROSPER-Long)³⁷ le morti da ogni causa non sono diminuite [HR 0,99 (0,91-1,07)].

Nell'ampio sottogruppo che, all'inizio di PROSPER, era in prevenzione primaria (56% dei 5.804 partecipanti al RCT), la **mortalità totale è addirittura in tendenza aumentata**, sia alla conclusione del RCT (**RR 1,08**), sia al termine dell'estensione del follow-up a 8,6 anni (**RR 1,07** rispetto al placebo)³⁸.

L'insufficienza di conoscenze pertinenti all'argomento dovrebbe quindi ispirare un ampio RCT ad hoc, e un freno contingente all'aggressività terapeutica.

- a. Se si esclude un piccolo RCT con fluvastatina³⁹, che pure non ha rilevato alcun effetto sulla mortalità totale (RR 1,02).

Riferimenti Bibliografici

1. 1. Ravnskov U, et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. *BMJ Open* 2016;6:e010401. doi:10.1136/bmjopen-2015-010401.
2. Eatz, TA; Blumenthal RS, Stone NJ, Martin SS. Responses to the article. *BMJ Open* 2016. In: http://bmjopen.bmj.com/content/6/6/e010401.full/reply#bmjopen_el_9999
3. Ravnskov U, et al. Responses to the article. *BMJ Open* 2016. In: http://bmjopen.bmj.com/content/6/6/e010401.full/reply#bmjopen_el_9999.
4. Chyou PH, Eaker ED. Serum cholesterol concentrations and all-cause mortality in older people. *Age Ageing* 2000;29:69–74.
5. Lv YB, Yin ZX, Chei CL, et al. Low-density lipoprotein cholesterol was inversely associated with 3-year all-cause mortality among Chinese oldest old: data from the Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey. *Atherosclerosis* 2015;239:137–42.
6. Bathum L, Depont Christensen R, Engers Pedersen L, et al. Association of lipoprotein levels with mortality in subjects aged 50+ without previous diabetes or cardiovascular disease: a population-based register study. *Scand J Prim Health Care* 2013;31:172–80.
7. Schupf N, Costa R, Luchsinger J, et al. Relationship between plasma lipids and all-cause mortality in nondemented elderly. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:219–26.
8. Akerblom JL, Costa R, Luchsinger JA, et al. Relation of plasma lipids to all-cause mortality in Caucasian, African-American and Hispanic elders. *Age Ageing* 2008;37:207–13.
9. Blekkenhorst LC, Prince RL, Hodgson JM, et al. Dietary saturated fat intake and atherosclerotic vascular disease mortality in elderly women: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2015;101:1263–8.
10. Räihä I, Marniemi J, Puukka P, et al. Effect of serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins on vascular and nonvascular mortality in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1224–32.
11. Ruiters R, Visser L.E., van Herk-Sukel, M.P.P. et al. Risk of cancer in patients on insulin glargine and other insulin analogues in comparison with those on human insulin: results from a large population-based follow-up study *Diabetologia* (2012) 55: 51. doi:10.1007/s00125-011-2312-4
12. Zimetbaum P, Frishman WH, Ooi WL, et al. Plasma lipids and lipoproteins and the incidence of cardiovascular disease in the very elderly: the Bronx Aging Study. *Arterioscler Thromb* 1992;12:416–23.10.
13. Upmeier E, Lavonius S, Lehtonen A, et al. Serum lipids and their association with mortality in the elderly: a prospective cohort study. *Aging Clin Exp Res* 2009;21:424–30.
14. Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, et al. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *JAMA* 1998;279:585–92.
15. Werle MH, Moriguchi E, Fuchs SC, et al. Risk factors for cardiovascular disease in the very elderly: results of a cohort study in a city in southern Brazil. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18:369–77.
16. Jacobs JM, Cohen A, Ein-Mor E, et al. Cholesterol, statins, and longevity from age 70 to 90 years. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:883–8.
17. Kronmal RA, Cain KC, Ye Z, et al. Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. A report based on the Framingham data. *Arch Intern Med* 1993;153:1065–73.
18. Nilsson G, Ohrvik J, Lönnberg I, et al. Ten-year survival in 75-year-old men and women: predictive ability of total cholesterol, HDL-C, and LDL-C. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2009;158425. doi:10.1155/2009/158425
19. Tikhonoff V, Casiglia E, Mazza A, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and mortality in older people. *J Amer Geriatr Soc* 2005;53:2159–64.
20. Takata Y, Ansai T, Soh I, et al. Serum total cholesterol concentration and 10-year mortality in an 85-year-old population. *Clin Interv Aging* 2014;9:293–300
21. Linna M, Ahotupa M, Löppönen MK, et al. Circulating oxidised LDL lipids, when proportioned to HDL-C emerged as a risk factor of all-cause mortality in a population-based survival study. *Age Ageing* 2013;42:110–13.
22. Weverling-Rijnsburger AW, Jonkers IJ, van Exel E, et al. High-density vs low-density lipoprotein cholesterol as the risk factor for coronary artery disease and stroke in old age. *Arch Intern Med* 2003;163:1549–54.
23. Boekholdt SM. Association of LDL Cholesterol, Non-HDL Cholesterol, and Apolipoprotein B Levels With Risk of Cardiovascular Events Among Patients Treated With Statins. *JAMA* 2012; 307: 1302-1309

24. Sterne JAC, et al. A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool: for non-randomized studies of interventions (ACROBAT-NRSI), Version 1.0. 0-www.riskofbias.info, 2015 Accesso del 15 settembre 2016
25. Shea BJ, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology* 2007;10 DOI: 10.1186/1471-2288-7-10
26. Hannan EL. Randomized clinical trials and observational studies: guidelines for assessing respective strengths and limitations. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2008;1:211-217. doi:10.1016/j.jcin.2008.01.008
27. Keller, DL. Statins do prevent heart attacks and strokes in the elderly?. Responses to article. *BMJ Open* 2016. In: http://bmjopen.bmj.com/content/6/6/e010401.full/reply#bmjopen_el_9999
28. Documento di consenso intersocietario ANMCO/ISS e altre 16 Società Scientifiche. Colesterolo e rischio cardiovascolare: percorso diagnostico-terapeutico in Italia. *Giornale Ital Cardiol* 2016; 17:Suppl 1 al n.6
29. Battaglia A, Bertele V, Bobbio M L, Bozzini L, Caimi V, Donzelli A, Font M; Giustini S, Mascitelli L, Puccetti L, Tringali M. Concept Paper per una revisione della Nota 13. *InfoFarma* 2013, 1:1-4. www.ulss20.verona.it/infofarma.html (accesso 15/9/2016)
30. Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice – and EACPR. *Eur J Prev Cardiol* 2016, Jun 27
31. Battaglia A, B Franco Novelletto, M Cancian. L'appropriatezza nel trattamento dell'ipercolesterolemia - idati della medicina generale. *InfoFarma* 2016; 3-4:7-12
32. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.
33. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1670–81
34. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581–90.
35. Battaglia A. I limiti metodologici della metanalisi CTT. *Dialogo sui farmaci*, 2012.n. 4: 170-2
36. Sheperd J, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623–1630
37. Lloyd SM, et al. Long-Term Effects of Statin Treatment in Elderly People: Extended Follow-Up of the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *PLoS ONE* 2013; 8(9): e72642. doi: 10.1371/journal.pone.0072642
38. Ford I. Personal communication to Donzelli A (documento disponibile a richiesta)
39. Bruckert E, et al. Short-term efficacy and safety of extended-release fluvastatin in a large cohort of elderly patients. *Am J Geriatr Cardiol* 2003;12:225-31.

Amodeo A¹,
Battaglia A²,
Donzelli A³
1. MMG. ASP
Palermo
2. MMG. Verona
3. Medico.
Educazione
all'Appropriatezza
ed EBM – ATS Città
Metropolitana
Milano

STATINE NELL'ANZIANO osservazioni alla luce di un'esperienza condotta nell'ambito della medicina generale

Introduzione

Nei paesi occidentali il numero di anziani è in costante aumento. In Italia gli ultra65 rappresentano il 21.7% della popolazione generale¹. Questa fascia

è notoriamente anche quella più a rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali. La nota 13 regola la rimborsabilità delle statine identificando il paziente da trattare con farmaci in base a una valutazione del rischio assoluto a 10 anni di morte cardiovascolare e identifica, per i soggetti candidati al trattamento, precisi target di colesterolo LDL (LDL-c): 130 mg/dl per i soggetti a "rischio medio", 115 mg/dl per i soggetti a "rischio moderato", 100 mg/dl per i soggetti a "rischio alto", 70 mg/dl per i soggetti a rischio "molto alto".

La rimborsabilità degli ipolipemizzanti è prevista anche per i pazienti di età >65 anni in prevenzione primaria con aumentato rischio cardiovascolare fino all'età di 80 anni. I pazienti con età >65 anni con malattie cardiovascolari, insufficienza renale o diabete mellito vengono classificati a seconda dei casi come categoria a rischio "alto" (insufficienza renale moderata, diabete mellito non accompagnato da fattori di rischio o da complicanze) o "molto alto" (insufficienza renale severa, diabete mellito accompagnato da fattori di rischio o da complicanze, eventi cardiovascolari nell'anamnesi) rientrando nei criteri di rimborsabilità. In questo articolo esamineremo brevemente i vantaggi e gli svantaggi dei trattamenti ipocolesterolemizzanti partendo dall'analisi del comportamento prescrittivo di un medico di medicina generale.

La casistica del medico di famiglia

I dati valutati in questo articolo appartengono alla casistica di un medico di medicina generale che esercita a Palermo e ha in carico 1.069 assistiti, di cui un terzo (n=313, 29.3%) ha un'età ≥65 anni; tra questi 121 (38.7%) risultano affetti da dislipidemia. La condizione è stata intercettata attraverso query SQL identificando: codifiche ICD-9 attribuite dal

medico, pregresse assunzioni di farmaci ipolipemizzanti, eventuale esenzioni ticket per dislipidemia. Dei 121 pazienti dislipidemicici, 30 (il 24.8%) ha subito eventi cardiovascolari (CV) (Tabella 1).

Tabella 1. Eventi cardiovascolari

eventi CV	Frequenza	Percentuale
No (prevenzione primaria)	91	75,2
Si (prevenzione secondaria)	30	24,8
Totale	121	100

Solo 10 pazienti hanno avuto il colesterolo LDL dosato almeno una volta nei primi otto mesi del 2016 (8.26%)

Tabella 2. Rilevazione dei valori di LDL-colesterolo

Colesterolo LDL	Frequenza	Percentuale
Non dosato	111	91,7%
Dosato	10	8,3%
Totale	121	100

I pazienti trattati con statine rappresentano l'86,8% sul totale dei dislipidemicici (105 pazienti su 121 sono in terapia); la percentuale di trattati risulta elevata sia in prevenzione primaria (84,6%) che in prevenzione secondaria (93,3%) (Tabella 3)

Tabella 3. Trattamenti ipocolesterolemizzanti in prevenzione primaria e secondaria

Tipo di prevenzione	Antidislipidemicici NO	Antidislipidemicici SI	TOTALE
Prevenzione primaria (senza eventi CV)	14 (15.4%)	77 (84.6%)	91
Prevenzione secondaria (si eventi CV)	2 (6.7%)	28 (93.3%)	30
Totale	16 (13.2%)	105 (86.8%)	121

Il livello di comorbidità dei pazienti espresso dal Charlson Score (Tabella 4) non sembra influenzare la prescrizione dei farmaci ipolipemizzanti, che risulta elevata in tutti gli strati

Tabella 4: Charlson Comorbidity Index e terapia ipocolesterolemizzante

Charlson Score	Antidislipidemi NO	Antidislipidemi SI	TOTALE
0	4 (20%)	16 (80%)	20
1	7 (18.4%)	31 (81.6%)	38
2	2 (7.4%)	25 (92.6%)	27
3	1 (5%)	19 (95%)	20
4+	1 (7.1%)	13 (92.9%)	14
missing	1 (50%)	1 (50%)	2
Totale	16 (13.2%)	105 (86.8%)	121

In prevenzione primaria la presenza di Diabete mellito o d'insufficienza renale sembra aver influenzato la decisione di trattare farmacologicamente i pazienti dislipidemi anziani: i trattati sono infatti 96,5% in presenza di diabete e 79,03% in assenza e, rispettivamente, 100 % in presenza di insufficienza renale e 83,5% in sua assenza (Tabelle 5 e 6).

Tabella 5 – Trattamenti ipocolesterolemizzanti e diabete mellito

Diabete mellito	Prevenzione	Antidislipidemi NO	Antidislipidemi SI	TOTALE
Diabete NO	Primaria	13 (21%)	49 (79%)	62
	Secondaria	1 (6.7%)	14 (93.3%)	15
Diabete SI	Primaria	1 (3.4%)	28 (96.5%)	29
	Secondaria	1 (6.7%)	14 (93.3%)	15
Tutti	Primaria	14 (15.4%)	77 (84.6%)	91
	Secondaria	2 (6.7%)	28 (93.3%)	30
	Tutti	16 (13.2%)	105 (86.8%)	121

Tabella 6 – Trattamenti ipocolesterolemizzanti e insufficienza renale

	Prevenzione	Antidislipidemi NO	Antidislipidemi SI	TOTALE
NO Insufficienza renale	Primaria	14 (16.5%)	71 (83.5%)	85
	Secondaria	2 (7.4%)	25 (92.6%)	27
SI Insufficienza renale	Primaria	0 (0%)	6 (100%)	6
	Secondaria	0 (0%)	3 (100%)	3
Tutti	Primaria	14 (15.4%)	77 (84.6%)	91
	Secondaria	2 (6.7%)	28 (93.3%)	30
	Tutti	16	105	121

Discussione

Nella casistica esaminata in questo articolo le elevate percentuali di pazienti anziani dislipidemi trattati farmacologicamente, sia in prevenzione primaria che secondaria, suggerisce che la professionista siciliana sia molto sensibile alla prevenzione farmacologica cardiovascolare nell'anziano dislipidemico.

In prevenzione primaria la percentuale di trattati è leggermente inferiore rispetto alla condizione di prevenzione secondaria, ma la coesistenza di diabete o di insufficienza renale sembra aver condizionato la decisione di trattare. In tal senso la dottoressa ha dimostrato una performance molto coerente alle indicazioni della Nota 13. Tuttavia nei primi otto mesi del 2016 risulta controllato per i valori di colesterolemia LDL meno di un paziente anziano dislipidemico su dieci: ciò suggerisce che il medico sia più sensibile alla necessità di trattare in sé che alla necessità di raggiungere durante il trattamento determinate soglie di colesterolemia (*treat and forget approach*).

La scientificità di molte scelte AIFA è stata discussa in più riprese in questa rivista²⁻⁴, e nell'articolo precedente.

Una recente revisione⁵ della letteratura metanalitica sul management dell'ipercolesterolemia nell'anziano (le metanalisi, oltre allo studio PROSPER, hanno considerato entro il pool anche analisi per sottogruppi di età provenienti da esperienza di ricerca non tarate principalmente sugli anziani) ha dimostrato che non esistono prove convincenti sull'efficacia delle statine in prevenzione primaria per gli end-point mortalità generale e mortalità cardiovascolare².

In prevenzione secondaria esistono invece prove abbastanza solide a favore di una riduzione del rischio di ictus. Altri risultati segnalati da questa letteratura per altri end-point sono poco affidabili³. Anche la teoria dei "target" lipidemici è stata in questa sede più volte considerata e criticata.

Una recente revisione ha riassunto l'efficacia e la sicurezza delle terapie ipolipemizzanti nel paziente anziano⁵: il 20% dei pazienti assegnati a statine va incontro a sintomi muscoloscheletrici, che includono un'evenienza rara ma potenzialmente grave come la rabdomiolisi. Le statine hanno dimostrato anche di possedere un effetto diabetogeno; tuttavia rimane incerta la sua importanza per la prognosi di soggetti in età geriatrica. Nonostante la possibilità di ipertransaminasemia, un'importante tossicità epatica per le statine è probabilmente un'evenienza rara; altrettanto incerto appare il rapporto tra statine e cataratta, mentre studi di coorte con prolungato follow-up hanno segnalato associazioni tra statine e insufficienza renale acuta e cronica⁶.

Un problema non direttamente associato ai potenziali effetti collaterali delle statine, ma che lo diventa se si decide di somministrare questi farmaci in età geriatrica, è rappresentato sia dalla possibilità di interazioni farmacologiche in soggetti di per sé pluritrattati, sia da alterazioni nel metabolismo dei farmaci influenzate dalle condizioni fisiologiche e/o patologiche associate all'invecchiamento⁵.

In base a tutte queste considerazioni e in presenza –sostanzialmente- di un rapporto rischio/efficacia tuttora incerto, raccomandiamo ai medici che la

somministrazione di statine nel paziente in età geriatrica sia decisa caso per caso e con particolare cautela, data la potenziale importanza degli effetti collaterali in queste classi di età.

Per la natura della fonte, riteniamo che gli indirizzi AIFA sulla Nota 13 vadano portati a conoscenza dei pazienti, specificando però che si tratta di note che limitano la prescrivibilità a carico del SSN all'interno di quei confini, non certo di note che vincolano il medico a prescrivere tutto ciò che è teoricamente consentito, a prescindere da una valutazione clinica complessiva del singolo assistito. Tuttavia riteniamo doveroso, in scienza e coscienza, informare il paziente e i suoi familiari delle pesanti incertezze nel bilancio tra rischi ed efficacia di questi farmaci in prevenzione primaria e negli anziani.

Referenze bibliografiche

1. ISTAT 2015.
<http://www.istat.it/it/files/2015/08/ItaliaInCifre2015It.pdf>
2. Battaggia A, Donzelli A, Mascitelli L. STATINE NELL'ANZIANO- Revisione critica della letteratura metanalitica INFOFARMA 6 2013 15-18
3. Battaggia A, Donzelli A, Font M, Mascitelli L, Tringali M. NOTA 13 2014: DI MALE IN PEGGIO - Ipolipemizzanti per gli anziani ad alto rischio e ancora soglie di colesterolo LDL. INFOFARMA 4 2014 8-12
4. Battaggia A, Bertele V, Bobbio M, Bozzini L, Caimi V, Donzelli A, Font M, Giustini SE, Mascitelli L, Puccetti L, Tringali M. Concept Paper per una revisione della Nota AIFA 13. INFOFARMA 2013 1-4
5. Pedro-Botet J, Climent E, Chillarón JJ, Toro R, Benaiges D, Flores-Le Roux JA. Statins for primary cardiovascular prevention in the elderly. Journal of Geriatric Cardiology (2015) 12: 431-438
6. Acharya T, Huang J, Tringali S, Frei CR, Mortensen EM, Mansi IA. Statin Use and the Risk of Kidney Disease With Long-Term Follow-Up (8.4-Year Study). Am J Cardiol 2015; 117, 647-655

M Font1; L Bozzini2

1. Farmacista. ULSS 20

Verona

2. Farmacista. Verona

TUTTI I CONTRACCETTIVI FUORI PRONTUARIO

Tutti i contraccettivi ormonali (CO) risultano attualmente, esclusi della rimborsabilità. Con la Gazzetta Ufficiale n.173 del 26/07/2016 sono state riclassificate in classe C le poche specialità ancora rimborsabili, per cui tutte le 208 confezioni di CO in commercio in Italia risultano adesso a carico di chi ne voglia far uso. Da ricordare, inoltre, che nel 2015, i CO orali erano stati sottoposti ad un cambiamento del regime di fornitura (GU n.9 del 13.01.2016) secondo il quale tutte le specialità con un numero di unità posologiche superiore ai 2 cicli diventavano con

obbligo di ricetta non ripetibile (RNR) mentre rimanevano con ricetta RR (ripetibile) quelle confezioni con un numero di unità posologiche inferiore ai 2 cicli.

Dopo l'entrata in vigore della nuova riclassificazione, per le 10 specialità in classe A nel 2012 non si sono osservate finora modifiche rilevanti del prezzo tali da giustificare un eventuale loro declassamento motivato da ragioni economiche (aumento del prezzo richiesto dalla ditta produttrice) (vedi tabella 1).

Tabella 1. Contraccettivi orali in classe A nel 2012

Nome commerciale	Principio attivo	Prezzo 2012	Prezzo 2016
Etinilestradiolo+ gestodene Mylan	Etinilestradiolo 30 mcg+gestodene 75 mcg	2,95	2,95
Gestodiol	Etinilestradiolo 30mcg+gestodene 75 mcg	2,95	2,95
Ginoden	Etinilestradiolo 30mcg+gestodene 75 mcg	4,21	4,70
Kipling	Etinilestradiolo 30mcg+gestodene 75 mcg	2,95	2,95
Liuda	Etinilestradiolo 30mcg+gestodene 75 mcg	3,16	Non in commercio
Minulet	Etinilestradiolo 30mcg+gestodene 75 mcg	4,21	4,21
Milvane	Etinilestradiolo +gestodene (sequenziale)	4,75	5,30
Triminulet	Etinilestradiolo +gestodene (sequenziale)	4,80	4,80
Practil	Etinilestradiolo 30mcg+desogestrel 150 mcg	4,60	4,15
Planum	Etinilestradiolo 30mcg+desogestrel 150 mcg	4,60	4,15

Come ha fatto notare il Presidente dell'associazione di ginecologi territoriali (A.GI.TE.), Dr Viglino, *“debbono essere tutelate coloro che, per vari motivi, decidono di pianificare la propria vita riproduttiva, affidandosi alla contraccezione per evitare gravidanze indesiderate (e quindi magari aborti volontari) in attesa di momenti più favorevoli. La cultura della prevenzione dell'interruzione volontaria di gravidanza passa anche attraverso questi strumenti che devono continuare ad essere garantiti, specie a chi ha minori possibilità economiche”*.

Oltre a queste considerazioni, ricordiamo che, in alcune circostanze, ad esempio quando la donna assume farmaci teratogeni, l'utilizzo di metodi contraccettivi affidabili come i CO è d'obbligo.

E' quindi un controsenso che questi CO, siano esclusi dai LEA.

Per quanto riguarda la spesa, i dati OSMED del 2015 mostrano, per questo gruppo farmaceutico, una spesa in calo (-10,7%) rispetto l'anno precedente.

Chiediamo al nuovo direttore dell'AIFA di voler riconsiderare la classificazione in classe A di almeno una parte di CO. In tale favorevole evenienza e, attesa la diversità di rischio trombotico rilevato tra le varie associazioni estro-progestiniche, l'utilizzo di CO a base di etinilestradiolo e levonorgestrel dovrebbero essere da considerarsi prioritario. Nella tabella 2 è descritta la composizione di tutti i contraccettivi ormonali attualmente in commercio in Italia.

Tabella 2. Composizione e numero di confezioni dei vari contraccettivi ormonali in commercio in Italia

ATC	composizione	classe	ricetta	N° specialità	commento
G03AA07	Etinilestradiolo/Levonorgestrel	C	RR	17	Minor rischio trombotico
G03AA09	Etinilestradiolo/Desogestrel	C	RR/ RNR	26	le formulazioni trimestrali richiedono ricetta RNR
G03AA10	Etinilestradiolo/Gestodene	C	RR	39	1 formulazione in cerotti
G03AA12	Etinilestradiolo/Drospirenone	C	RR/ RNR	78	le formulazioni trimestrali richiedono ricetta RNR
G03AA13	Etinilestradiolo/Norelgestromina	C	RR	1	transdermica
G03AA14	Estradiolo/Nomegestrolo	C	RR/ RNR	2	le formulazioni trimestrali richiedono ricetta RNR
G03AA15	Etinilestradiolo/Clormadinone	C	RR	4	
G03AA16	Etinilestradiolo/Dienogest	C	RR/ RNR	7	le formulazioni trimestrali richiedono ricetta RNR
G03AB05	Etinilestradiolo/Desogestrel sequenziale	C	RR/ RNR	5	le formulazioni trimestrali richiedono ricetta RNR
G03AB06	Etinilestradiolo/Gestodene sequenziale	C	RR	2	
G03AB08	Estradiolo/Dienogest sequenziale	C	RR/ RNR	2	le formulazioni trimestrali richiedono ricetta RNR
G03AC08	Etonogestrel	C	RNRL	1	impianto sottocutaneo
G03AC09	Desogestrel	CN	RR/ RNR	15	le formulazioni trimestrali richiedono ricetta RNR
G03AD01	Levonorgestrel	C	SOP	4	contraccettivo di emergenza. Senza obbligo di prescrizione per >18 anni
G03AD02	Ulipristal	C	SOP	1	contraccettivo di emergenza. Senza obbligo di prescrizione per >18 anni
G02BA03	Levonorgestrel- disp. intrauterino 20 mcg/24 h	C	RR	3	dispositivo intrauterino
G02BB01	Etinilestradiolo/Etonogestrel- dispositivo vaginale ril mod 2,7 + 11,7 mg	C	RR	1	dispositivo vaginale

Dott. A.
Donzelli
Comitato
Scientifico
Fondazione
*Allineare Sanità
e Salute*

EUROBAROMETRO E ANTIBIOTICORESISTENZE: la Sanità deve fare la sua parte

La Commissione Europea promuove periodiche indagini (Eurobarometro) anche sul consumo di antibiotici nella UE. L'ultimo report¹ mostra che, dopo un calo tra 2009 e 2013 (dal 40 al 35%), nel 2016 il 34% degli europei dichiara di aver assunto antibiotici orali negli ultimi 12 mesi. Questo minimo calo non ha però riguardato l'**Italia**, che invece ha aumentato la frequenza di

consumo (**43%, +7%** dal 2013). Peggio di noi sono risultate solo **Malta e Spagna**, mentre all'estremo opposto in Svezia e Olanda solo il 18% e il 20% degli intervistati hanno usato antibiotici.

Da chi i cittadini ricevono antibiotici?

Dai medici nel 93% dei casi, nel 4% da farmacisti senza ricetta, e solo nel 2% da avanzi di cicli non completati in precedenza.

Tabella 1 – Da chi ha ricevuto l'ultimo ciclo di antibiotici che ha usato?¹

	2016	2013
Da un medico	93%	95%
Da una farmacia senza prescrizione	4%	3%
Avanzo di un ciclo precedente	2%	2%
Da altro, senza prescrizione	1%	(-)

Appare chiaro che l'abuso di antibiotici non è dovuto al "fai da te", ma ai sanitari.

Perché hanno ricevuto antibiotici?

Soprattutto per motivi per cui gli antibiotici **non** sono indicati (Tab. 2): nei primi quattro

casi riportati in tabella non lo sono in pratica mai; per mal di gola e infezioni urinarie sono indicati solo in certe condizioni. Solo in caso di polmonite l'uso è sempre giustificato.

Tabella 2 – Per quale motivo ha preso gli ultimi antibiotici usati?¹

	Media UE	Italia
Bronchite o tosse	27%	43%
Influenza	16%	20%
Febbre	11%	21%
Raffreddore	11%	6%
Mal di gola	14%	21%
Infezione urinari	10%	13%
Polmonite	6%	4%

Quali sono gli approcci *evidence based* per le infezioni più comuni?

Le comuni infezioni respiratorie **raffreddore, influenza/sindromi influenzali, tosse/bronchite** sono virali e **non richiedono antibiotici**; anche nella minoranza di casi in cui non sono dovuti a virus in genere guariscono senza antibiotici. Ciò vale anche per **mal di gola, otite e sinusite**, in cui gli antibiotici possono essere indicati in una minoranza di casi, ma con vantaggi spesso minimi e frequenti effetti avversi^{2,3}.

Le linee guida NICE⁴ raccomandano di **non usare antibiotici** con chi è già convinto ad attuare una vigile attesa, come nel Nord Europa, o di usare la **prescrizione differita**. In questa il paziente riceve prescrizione e invito a ritirare/usare il farmaco solo se peggiora, o se non dà segno di migliorare entro tempi definiti: **2-3 giorni per l'otite** media acuta, **almeno 2 settimane per tosse**⁵ o **rinossinusite** (anche ricontattando il medico: la loro storia naturale è in media 2-3 settimane). Così si riduce molto l'uso di antibiotici, senza apparenti effetti negativi.

Meno antibiotici: quali rischi?

Un gigantesco studio nel Regno Unito⁶ ha seguito per 10 anni medici e assistiti (45 milioni di persone/anno d'osservazione), quantificando le complicanze al variare delle prescrizioni. Se una *practice* con ~7.000 assistiti attua una riduzione assoluta del 10% delle prescrizioni antibiotiche per infezioni respiratorie, si può aspettare un aumento di ~1 ascesso peritonsillare in 10 anni e di ~1 caso/anno di polmonite (senza aumenti di accessi, mastoiditi, empiemi o meningiti). Ma, organizzandosi per misurare la PCR⁷, si riduce al minimo il rischio di trascurare polmoniti, anche in anziani.

Per evitare **1 complicanza** si devono **trattare con antibiotici ~4.000 pazienti**⁸. Il prezzo è altissimo: fino a **400 reazioni avverse non gravi** come **eruzioni, diarrea, vomito**; effetti avversi meno comuni come **anafilassi**; maggior ricorso

negli anni al medico per condizioni banali autolimitanti; rari ma gravi effetti cardiovascolari (**aritmie** da macrolidi⁹ e fluorochinoloni¹⁰) e danni a reni e altri organi; **aumento delle resistenze e delle ricorrenze nel tempo**¹¹ per chi è trattato e problemi per i contatti stretti, oltre che per la comunità; **alterazioni del microbioma** con effetti che si stanno svelando solo negli ultimi anni: **aumento di peso**¹², **malattie autoimmuni**¹³.

I tre messaggi AIFA ai cittadini

1. Gli antibiotici vanno usati solo quando necessario (formula vaga!), **dietro prescrizione medica, ... informare sui rischi potenziali connessi all'autocura ...**

Commento (C). La formulazione non promuove empowerment, né processi decisionali informati e condivisi, rende gli assistiti passivi, li spinge a deleghe incondizionate.

In realtà l'autocura in Italia è del tutto marginale¹: **il 94% delle assunzioni di antibiotici è generato dal medico**, il 2% dal farmacista.

Riprova: Malta ha il maggior consumo europeo di antibiotici e il massimo di fiducia sul tema riposta nei medici (92%) e negli ospedali (34%). Il punteggio massimo di fiducia nei medici è condiviso dalla Spagna, al 2° posto in frequenza di consumi antibiotici¹.

Bisogna riconoscere che una parte dei medici europei è oggi forte concausa dell'abuso di antibiotici, e andrebbe intensificata nei loro confronti una formazione incisiva e basata sulle prove, oltre a fornire più sostegno a chi prescrive in modo razionale.

2. Gli antibiotici non curano malattie virali. Raffreddore, influenza e altre affezioni virali respiratorie vanno attentamente valutate dal medico, il solo in grado di stabilire se sono virali o batteriche.

C. Di nuovo si spinge solo a delegare, non si tenta di promuovere empowerment.

Tra le tante misure proposte¹⁴, si ricorda un'efficace educazione sanitaria, anche scritta, per pazienti che la possano recepire, perché **non chiedano antibiotici** (v. conclusioni) e guardino con rispetto al medico che, motivandolo, resiste a richieste infondate.

3. *Usare bene gli antibiotici è una responsabilità verso la propria salute ... e responsabilità collettiva, poiché il loro uso improprio mette a rischio la salute della collettività.*

C. Messaggio corretto nella forma, ma astratto, di scarso stimolo a riflessioni personali e basso impatto emotivo. Sarebbe meglio dire chiaramente che:

per comuni infezioni respiratorie come raffreddore, rinosinusite, tosse/bronchite, sindromi influenzali, di regola

gli antibiotici sono inutili ed espongono a rischi presenti e futuri il paziente e i suoi familiari

(per trasmissione di batteri resi *resistenti*). Dunque la norma è evitare antibiotici, lasciando all'autonomia del medico la decisione di eventuali eccezioni.

Riferimenti bibliografici

1 - Special Eurobarometer 445. Antimicrobial Resistance. *Report*. June 2016.

2 - Spinks A et al. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD000023.

3 - Venekamp RP et al. Antibiotics for AOM in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD000219.

4 - NICE Clinical Guidelines 69. Respiratory tract infections (self-limiting): antibiotic prescribing in RTI in adults and children in primary care. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008.

5 - Ebell MH et al. How long does a cough last? How Long Does a Cough Last? Comparing Patients' Expectations With Data From a Systematic Review of the Literature. *Ann Fam Med* 2013;11:5.

6 - Gulliford M et al. Safety of reduced antibiotic prescribing for self limiting respiratory tract infections in primary care: cohort study using electronic health records. *BMJ* 2016;354:i3410.

7 - NICE clinical guideline 191. Diagnosis and management of community - and

Hospital - acquired pneumonia in adults. Dec 2014.

8 - Petersen I et al. Protective effect of antibiotics against serious complications of common respiratory tract infections: retrospective cohort study with the UK General Practice Research Database.

9 - Cheng YJ et al. The Role of Macrolide in Increasing Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2173.

10 - Rao GA et al. Azithromycin and Levofloxacin Use and Increased Risk of Cardiac Arrhythmia and Death. *Ann Fam Med* 2014;12:121.

11 - Cai T et al. Asymptomatic Bacteriuria Treatment Is Associated With a Higher Prevalence of Antibiotic Resistant Strains in Women With Urinary Tract Infections. *CID* 2015;61:1655.

12 - Saari A et al. Antibiotic Exposure in Infancy and Risk of Being Overweight in the First 24 Months of Life. *Pediatrics* 2014.

13 - Vatanen T et al. Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans. *Cell* 2016;165:842.

14 - Donzelli A. *Pillola di buona pratica clinica* 134-135/2016. Fondazione *Allineare Sanità e Salute*.

F Schievenin
Farmacista
ULSS 2 Feltre

SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO

G.U. e Normativa regionale dal 06.08.2016 al 15.10.2016

NORMATIVA NAZIONALE e REGIONALE

Legge 648/96

- A partire dal 07.08.2016 nell' **allegato P8** alla legge 648/96 contenente medicinali impiegati in ambito pediatrico, per il medicinale **fantanil** è stata aggiunta la seguente indicazione terapeutica "analgesia in bambini di età al di sopra di un anno".

- A partire dal 07.08.2016 nell' **allegato P4** alla legge 648/96 contenente medicinali impiegati in ambito pediatrico, per il medicinale **adalimumab** è stata aggiunta la seguente indicazione terapeutica "trattamento della colite ulcerosa in fase attiva di grado moderato-severo (punteggio Mayo da 6 a 12 con punteggio endoscopico secondario da 2 a 3, confermata mediante endoscopia con biopsia), in bambini dai 6 anni che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale con corticosteroidi e, non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale con 6-MP o AZA e, non hanno risposto in modo adeguato ad un ciclo di terapia con infliximab entro le prime 8 settimane di trattamento o, risultino intolleranti o qualora esista una controindicazione medica a tali terapie".

- A partire dal 07.08.2016 nell' **allegato 3** alla legge 648/96 contenente medicinali impiegati nel trattamento delle **neoplasie e patologie ematologiche**, per il medicinale **bortezomib** viene esclusa la seguente indicazione terapeutica: mieloma multiplo per VTD in prima linea nel paziente candidabile a trapianto autologo".

- A partire dal 07.08.2016 nell' **allegato 1** alla legge 648/96 contenente medicinali impiegati nel trattamento dei **tumori solidi nell'adulto**, per il medicinale **docetaxel** viene inclusa la seguente indicazione terapeutica: "trattamento dei pazienti adulti con carcinoma della prostata ormono-sensibile metastatico".

- A partire dal 07.08.2016 le **EBPM** sono state inserite nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della legge 648/96 per le seguenti indicazioni terapeutiche: "profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio" e "trattamento del tromboembolismo nella sospensione degli anti-vitamina K (AVK) per manovre chirurgiche e/o invasive (bridging)".

- A partire dal 07.08.2016 gli **analoghi dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (triptorelina, goserelina, leuprolide)** sono stati inseriti nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi

della legge 648/96 per l'indicazione terapeutica "preservazione della funzionalità ovarica nelle donne in pre-menopausa affette da patologie neoplastiche che debbano sottoporsi a trattamento chemioterapico in grado di causare menopausa precoce e permanente e per le quali le opzioni maggiormente consolidate di preservazione della fertilità (crioconservazione di ovociti) non siano considerate adeguate".

- A partire dal 07.08.2016 il medicinale **mitomicina C (Mitomycin C)** è inserito nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della legge 648/96 per l'indicazione terapeutica "chirurgia filtrante antiglaucomatosa".

- A partire dal 23.09.2016 il medicinale **dexrazoxano (Cardioxane)** è inserito nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della legge 648/96 per l'indicazione terapeutica "trattamento dello stravasato di antraciclina negli adulti".

- *Determina del 20.07.2016 in G.U. n. 183 del 06.08.2016*

- *Determina del 22.07.2016 in G.U. n. 183 del 06.08.2016*

- *Determina del 26.07.2016 in G.U. n. 183 del 06.08.2016*

- *Determina del 16.09.2016 in G.U. n. 222 del 22.09.2016*

Centri regionali autorizzati alla prescrizione di medicinali

Sono stati individuati i Centri Regionali autorizzati alla prescrizione di alcuni farmaci.

- **Everolimus (Votubia®)** indicato per il trattamento di pazienti con astrocitoma subependimale a cellule giganti (SEGA) associato a sclerosi tuberosa (TSC) che richiedono un intervento terapeutico ma non sono trattabili con intervento chirurgico: ULSS 6, ULSS 9, AOU di Padova AOU di Verona;

- **Mifamurtide (Mepact®)** indicato nei bambini, negli adolescenti e nei giovani adulti per il trattamento dell'osteosarcoma non metastatico ad alto grado resecabile in seguito a resezione chirurgica macroscopicamente completa: AOU di Padova (UO Oncoematologia pediatrica), AOU di Verona (UO Oncoematologia pediatrica), IRCCS IOV (UOC Oncologia

- Medica – pazienti età > 18 anni);
- **Lanreotide (Ipstyl®)** indicato per il trattamento dei tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (GEPNETs) di grado 1 e di un sottogruppo di grado 2 (con indice Ki67 fino al 10%) dell'intestino medio, pancreatici o di origine non nota, ad esclusione di quelli originanti nell'intestino posteriore, in pazienti adulti con malattia non resecabile localmente avanzata o metastatica: Centri già autorizzati alla stesura del PT per i farmaci con Nota AIFA 40 (Allegato A DGR 1121/2016);
 - **Propranololo (Hemangiolo®)** indicato per il trattamento di emangiomi infantili in fase proliferativa che richiedono una terapia sistemica: emangiomi che costituiscono una minaccia per la vita o per le funzioni, emangiomi ulcerati accompagnati da dolore e/o non rispondenti ai normali interventi di medicazione, emangiomi a rischio cicatrici o deformazioni permanenti; il trattamento deve essere iniziato in bambini di età compresa tra 5 settimane e 5 mesi: ULSS 6, ULSS 9, ULSS 12, AOU di Padova, AOUI di Verona;
 - **Pasireotide (Signifor®)** indicato per il trattamento di pazienti adulti con acromegalia per i quali l'intervento chirurgico non è indicato o non è stato risolutivo e che non sono adeguatamente controllati con il trattamento con un altro analogo della somatostatina e **Pegvisomant (Somavert®)** indicato per il trattamento di pazienti con acromegalia, che non hanno risposto in modo adeguato ad intervento chirurgico e/o a radioterapia, e per i quali un'appropriata terapia farmacologica con analoghi della somatostatina si è dimostrata inefficace nel normalizzare le concentrazioni di IGF-1 o è risultata non tollerata: ULSS 6, ULSS 8, ULSS 9, ULSS 15, ULSS 18, AOU di Padova, AOUI di Verona.

-
- Decreto n. 83 del 31.08.2016
 - Decreto n. 84 del 31.08.2016
 - Decreto n. 85 del 31.08.2016
 - Decreto n. 93 del 16.09.2016
 - Decreto n. 99 del 06.10.2016

Aggiornamento tabelle sostanze stupefacenti e psicotrope

Il Decreto 01.08.2016, in vigore dal 26.08.2016, inserisce e ricolloca alcune sostanze stupefacenti o psicotrope nelle tabelle I e IV, nella tabella dei medicinali sezioni A-B-D e nell'allegato III bis.

Si evidenzia che nella **Tabella dei medicinali** sono stati inseriti:

- nella **sezione A**: dopo la sostanza Sufentanil: Sufentanil (**)- limitatamente alle composizioni per somministrazioni ad uso sublinguale;

- nella **sezione B**: dopo la nota: «I sali delle sostanze iscritte nella presente tabella, in tutti i casi in cui questi possono esistere» - la seguente nota di esclusione di utilizzo diverso dalla fabbricazione di Barbesaclone riferita alla sostanza Propilesedrina: sono espressamente esclusi dalla presente tabella utilizzi della Propilesedrina diversi dalla fabbricazione di Barbesaclone;
- nella **sezione D**: dopo la nota: «COMPOSIZIONI per somministrazioni ad uso transdermico contenenti buprenorfina **;» la seguente nota: COMPOSIZIONI per somministrazioni sublinguali contenenti Sufentanil(**).

Nell'**allegato III-bis** è stato inserito, secondo l'ordine alfabetico, il seguente medicinale: Sufentanil per somministrazione ad uso sublinguale.

-
- Decreto del 01.08.2016 in G.U. n. 187 del 11.08.2016

Doping

Il DM 07.07.2016 ha revisionato la lista dei farmaci, delle sostanze e delle pratiche mediche considerate doping ai sensi della Legge n. 376/2000, e va a sostituire il Decreto del 01.04.2015.

Il testo è costituito da tre allegati:

- **Allegato I**: lista delle sostanze e metodi proibiti in e fuori competizione, come riportato nell'articolo 4.2.2 del Codice Mondiale Antidoping in vigore dal 01.01.2016;
- **Allegato II**: criteri di predisposizione e aggiornamento della lista di classi di farmaci delle sostanze biologicamente e farmacologicamente attive e delle pratiche, il cui impiego è considerato vietato per doping, riportate nell'allegato III;
- **Allegato III**: lista delle sostanze e metodi proibiti suddivisi in 5 sezioni: classi vietate, principi attivi appartenenti alle classi vietate, medicinali contenenti principi attivi vietati, elenco in ordine alfabetico dei principi attivi vietati e dei relativi medicinali, pratiche e metodi vietati.

-
- DM 07.07.2016 in G.U. n. 199 del 26.08.2016

Modifica della Nota AIFA 74

La determina del 04.08.2016 modifica la Nota AIFA 74 con l'aggiunta dell'indicazione **“preservazione della fertilità femminile in donne di età non superiore ai 45 anni affette da patologie neoplastiche che debbano**

sottoporsi a terapie oncologiche in grado di causare sterilità transitoria o permanente” (farmaci: coriofollitropina alfa, coriogonadotropina alfa, follitropina alfa, follitropina beta, menotropina, urofollitropina).

- *Determina del 04.08.2016 in G.U. n. 201 del 29.08.2016*

Erogazione a carico del SSR di medicinali e preparati galenici e magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche – aggiornamenti

La DGR 1428/2016 aggiorna la disciplina regionale sull'uso terapeutico di medicinali e preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi.

Le preparazioni galeniche magistrali a base di infiorescenze di cannabis potranno essere erogate a carico del SSR ai pazienti **residenti in Veneto** come trattamento adiuvante per le seguenti **indicazioni**:

a) analgesia nel dolore cronico correlato a spasticità, di grado moderato severo (punteggio scala NRS 5), non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con sclerosi multipla;

b) analgesia nel dolore cronico correlato a spasticità, di grado moderato severo (punteggio scala NRS 5), non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con lesione del midollo spinale;

c) analgesia nel dolore neuropatico cronico, di grado moderato severo (punteggio scala NRS 5), non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate;

d) analgesia nel paziente oncologico sintomatico con dolore cronico, di grado moderato severo (punteggio scala NRS 5), non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate.

L'individuazione dei pazienti eleggibili al trattamento potrà essere effettuata unicamente:

- per gli impieghi di cui ai punti a) b) e c) dagli specialisti **neurologi operanti nelle UU.OO. di Neurologia**

- per gli impieghi di cui al punto c) dagli specialisti **reumatologi operanti nelle U.O.C. di Reumatologia**

- per gli impieghi di cui ai punti b) c) e d) dagli specialisti **operanti nelle UU.OO. Terapia del Dolore**

- per gli impieghi di cui al punto d) dagli specialisti **operanti nelle UU.OO. Cure Palliative** delle strutture pubbliche e private accreditate

della Regione Veneto.

Lo specialista dovrà raccogliere il **consenso informato** del paziente e redigere uno specifico **Piano Terapeutico su template regionale** a 1, 3, 6 mesi e successivamente ogni 6 mesi (allegato alla DGR). **Le successive prescrizioni** potranno essere effettuate anche dal **MMG** sulla base delle indicazioni fornite dallo specialista.

Le prescrizioni dovranno essere effettuate tramite **ricetta** (massimo un mese di terapia) e compilazione della **“Scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con cannabis”** (allegata alla DGR).

L'erogazione del medicinale dovrà avvenire in **distribuzione diretta** da parte della Farmacia Ospedaliera di residenza del paziente.

Il **Servizio Farmaceutico** dell'Azienda ULSS territorialmente competente dovrà provvedere alla raccolta delle prescrizioni e delle schede per la raccolta dei dati dei pazienti trattati con cannabis ricevute dal medico prescrittore (specialista o MMG); qualora l'Azienda ULSS di residenza del paziente non coincidesse con l'Azienda territorialmente competente, quest'ultima dovrà provvedere all'invio della documentazione all'Azienda ULSS di residenza del paziente.

Il Servizio Farmaceutico dell'Azienda ULSS di residenza del paziente dovrà inoltre trasmettere le prescrizioni integrate con i dati richiesti a fini statistici in forma anonima al Ministero della Salute (Ufficio II della Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico) e, in copia, a ISS e Regione.

Il Servizio Farmaceutico dell'Azienda ULSS di residenza del paziente dovrà infine trasmettere al Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco – in forma anonima - i dati epidemiologici relativi alle prescrizioni raccolte aggregati per età e sesso dei pazienti trattati con cadenza trimestrale per i primi 24 mesi e successivamente con cadenza annuale.

- *DGR 1428 del 15.09.2016 in Bur n. 94 del 30.09.2016*

Linee di indirizzo regionali per la gestione dei farmaci di fascia C NN

La CTRF nella seduta del 23.06.2016 ha licenziato le Linee di indirizzo regionali per la gestione dei farmaci di fascia C NN.

L'obiettivo è quello di fornire alle Aziende Sanitarie **indicazioni in merito alla gestione** di questi farmaci.

La **richiesta** di utilizzo di farmaci di fascia C

NN da parte del clinico proscrittore dovrà essere **autorizzata dalla Commissione Terapeutica Aziendale per singolo caso** e, ricevuta l'autorizzazione, il clinico proscrittore dovrà prescrivere il farmaco tramite il documento **"Prescrizione e assunzione di medicinali non negoziati – C NN" (Allegato 1)**.

Ogni Azienda sanitaria dovrà definire delle **procedure operative interne** che garantiscano l'erogazione di farmaci C NN in **situazioni di emergenza**.

Le richieste di utilizzo da parte del clinico proscrittore per nuove entità terapeutiche da impiegarsi per **Malattie Rare** dovranno essere **autorizzate dal Coordinamento Regionale per le Malattie Rare**.

Al termine di ogni anno solare ciascuna Azienda sanitaria dovrà **trasmettere all'Unità Organizzativa Farmaceutica-Protesica-Dispositivi Medici regionale** le **relazioni cliniche** sugli esiti del trattamento, il **numero di confezioni dispensate** e la **spesa** effettivamente sostenuta.

Nel caso di **farmaci per i quali è scaduta la copertura brevettuale** non è necessario acquisire il parere della CTA.

L'acquisto del farmaco verrà effettuato a livello locale, da parte dell'Azienda presso la quale opera il clinico proscrittore. Il costo del farmaco sarà per il 100% a carico dell'Azienda ULSS di residenza del paziente, tramite compensazione sanitaria (file F).

- *Decreto n. 94 del 16.09.2016 in Bur n. 96 del 07.10.2016*

**ASA+ATORVASTATINA+RAMIPRIL
(TRINOMIA®)**

CODICE ATC: C10BX06- Inibitori della HMG-CoA
reduccasi, altre associazioni

Trinomia® Ferrer Internacional S.A

Capsule 100 mg/20 mg/10 mg €22 (PVP)

Capsule 100 mg/20 mg/5 mg €19 (PVP)

Capsule 100 mg/20 mg/2,5 mg €16 (PVP)

Classe C (nn) Tipo di ricetta: Rr - ricetta ripetibile

Registrazione – Mutuo riconoscimento (Paese
rapporteur: Spagna)

Data dell'autorizzazione europea: 18/12/2013
(procedura centralizzata) **Data AIC:** 9/03/2014

Indicazione: Prevenzione secondaria degli eventi
cardiovascolari, come terapia sostitutiva in pazienti
adulti adeguatamente controllati con i
monocomponenti somministrati in concomitanza, a
dosi terapeutiche equivalenti¹.

Posologia e modalità di somministrazione

Una singola capsula al giorno, preferibilmente dopo
un pasto, ingerita per via orale con liquidi e senza
essere masticato o frantumato prima della
deglutizione. La capsula non deve essere aperta.

IL NOSTRO GIUDIZIO:

**L'assunzione cronica di più farmaci in un'unica
preparazione (polipillola) può agevolare
l'aderenza dei pazienti alla terapia, perché più
facile, semplice e pratica da attuare.**

**Tuttavia, un rischio di una polipillola per
patologia cardiovascolare (CV) è di medicalizzare
ampie fette di popolazione, riducendo il livello
di autoconsapevolezza degli interventi di
prevenzione non farmacologici altrettanto
importanti (fumo, dieta, attività fisica).**

**Un altro elemento negativo dell'assemblaggio di
più farmaci in un unico preparato, da distribuire
a un numero molto elevato di persone, è la
generalizzazione di una terapia come strategia di
massa. Si vengono cioè a superare, o
quantomeno a svilire, alcuni cardini
fondamentali della medicina, specie di quella
CV: la stratificazione del rischio, specifico di ogni
singolo individuo, e il rapporto medico/paziente,
sostanziale perché la condivisione e la**

**comprensione del percorso di cura da parte
dell'ammalato abbiano sviluppo e siano attuate.**

PUNTI CHIAVE

- La patologia cardiovascolare (CV) rappresenta la principale causa di mortalità e disabilità nel mondo, colpendo all'incirca la metà degli individui nel corso della loro esistenza.
- Grazie a collaudate strategie di prevenzione e di trattamento, tale patologia tende a diminuire, ma i miglioramenti sono rallentati o ridotti da fattori di rischio modificabili e non modificabili.
- Mediante opportuni interventi sono possibili la reversibilità o il controllo dei fattori modificabili (ipertensione, ipercolesterolemia, diabete, obesità, fumo, ecc.), per cui le malattie CV, in particolare infarto e ictus, sono in parte prevenibili.
- La prevenzione secondaria della patologia CV prevede l'utilizzo di numerosi farmaci, tra cui acido acetilsalicilico (ASA), statine ed ACE-inibitori (ACEi); la loro assunzione deve essere cronica e l'aderenza scrupolosa, pena l'insuccesso terapeutico.
- Per "aderenza" alla terapia s'intende un comportamento del paziente che rispetti tutte le indicazioni ed assuma i farmaci secondo le modalità previste dalla prescrizione del medico.
- Numerosi studi dimostrano che l'aderenza è spesso disattesa.
- La combinazione di più farmaci in un unico preparato (polipillola) dovrebbe offrire una serie di vantaggi in termini di semplicità di assunzione, accettabilità da parte del paziente, aderenza alla terapia.

Background

La patologia CV rappresenta la principale causa di mortalità e disabilità nel mondo, colpendo all'incirca la metà degli individui nel corso della loro esistenza. Pur se l'incidenza di tale patologia, quale effetto di efficaci strategie di prevenzione e trattamento, tende a diminuire, i miglioramenti sono rallentati o ridotti da fattori di rischio ben noti, alcuni dei quali modificabili (ipertensione, ipercolesterolemia, diabete, obesità, stili di vita

sedentari, abitudine al fumo), altri non modificabili (familiarità, età, sesso).

Sono possibili la reversibilità o il controllo dei fattori modificabili mediante opportuni interventi, per cui le malattie CV, in particolare infarto e ictus, sono oggi prevenibili. Per far ciò, tuttavia, tenendo conto che la patologia CV è una condizione da considerarsi pandemica e che i suoi fattori di rischio sono diffusi e dominanti, sarebbero necessarie strategie di prevenzione a largo raggio, da applicare a segmenti interi o a larghe fasce di popolazione. Gli attuali programmi ed interventi di diagnosi e cura orientati a questo obiettivo sono piuttosto limitati e complessi, e ciò vale sia per quanto concerne la prevenzione primaria della patologia CV che quella secondaria. A riguardo di quest'ultima, la farmacoterapia di base dopo infarto del miocardio prevede il trattamento con ASA, statina, beta-bloccante ed ACEi; con ASA, statina ed ACEi dopo ictus ischemico. Per la loro efficacia e il favorevole profilo rischio-beneficio, tali farmaci sono, di norma, da utilizzare per tutta la vita, con una stretta aderenza al trattamento prescritto, pena l'insuccesso terapeutico. Con il termine "aderenza" si fa riferimento ad un comportamento secondo il quale i pazienti rispettano tutte le indicazioni ed assumono i farmaci secondo le modalità previste dalla prescrizione del medico². Purtroppo tutto ciò spesso non avviene. Per tale motivo, si ipotizza che l'impiego di più principi attivi in un'unica pillola possa facilitare l'aderenza e favorire il raggiungimento degli obiettivi previsti dalla prevenzione secondaria di eventi CV.

Trinomia® è una polipillola contenente tre principi attivi: due a dose fissa (ASA 100 mg, atorvastatina 20 mg), il terzo a dose variabile (ramipril, 2,5 – 5 – 10 mg). E' pertanto una associazione di un antiaggregante piastrinico, un ipocolesterolemizzante e un antipertensivo. Le tre sostanze sono state da tempo singolarmente autorizzate all'immissione in commercio (AIC) ed utilizzate nella pratica clinica in combinazione libera per la prevenzione secondaria della patologia CV. L'utilizzo della combinazione di tre farmaci in un'unica compressa dovrebbe offrire una serie di vantaggi in termini di semplicità, miglioramento del sotto-trattamento,

accettabilità da parte del paziente, potenziale risparmio sui costi e, soprattutto, di aderenza alla terapia. Quest'ultimo aspetto rappresenta un problema particolarmente rilevante nei soggetti con malattie CV, in quanto devono assumere i farmaci per il resto della loro vita, possono non presentare sintomi ed è probabile che siano anziani.

Le combinazioni di più farmaci a dosi fisse non rappresentano una novità in medicina, essendo da tempo ampiamente disponibili per il trattamento di numerose patologie tra cui HIV, tubercolosi, ipertensione ed altre. Nel 2001, Richard Peto ed altri, per primi, prospettarono l'utilizzo di una combinazione a dose fissa di ASA, una statina, un ACEi e un beta-bloccante per la prevenzione secondaria delle malattie CV in paesi a basso e medio reddito³. In un articolo pubblicato su Lancet nel 2002, si ipotizzò che con la combinazione dei suddetti quattro farmaci si sarebbero potuti ridurre del 75% gli eventi CV nei soggetti con malattie cardiache⁴.

L'anno successivo, su BMJ, venne proposta una polipillola contenente tre farmaci antipertensivi di differenti classi a dosi dimezzate, insieme ad ASA, una statina, acido folico, e ciò a favore di tutti gli individui con vasculopatia accertata, diabete, e di oltre 55 anni anche se clinicamente sani⁵. Venne stimato che, con tale approccio, si sarebbero tranquillamente ridotti dell'88% gli eventi della cardiopatia ischemica e l'ictus dell'80%, senza necessità di monitorare, né prima né nel corso della terapia cronica, i livelli dei quattro fattori di rischio cardiovascolare verso i quali sono rivolti i componenti della polipillola (aggregazione piastrinica, pressione arteriosa, colesterolemia, omocisteinemia)⁵. Questi concetti, certamente audaci, generarono molte controversie, tanto da essere salutati, da alcuni, come rivoluzionari e i trattamenti conseguenti una panacea, in quanto più semplici ed economici, e quindi praticabili non solo per i paesi a minore reddito; da altri furono invece fortemente criticati quale tentativo di medicalizzare intere popolazioni, riducendo il livello individuale di responsabilità, oltre che a banalizzare gli interventi di prevenzione non farmacologici. Alcune organizzazioni sanitarie internazionali sollecitarono la ricerca volta a

sviluppare e testare l'impatto sulla salute di varie polipillole, passando da ipotesi a studi reali⁶.

Efficacia ed utilità della polipillola

Mediante studi di ampie dimensioni, randomizzati e controllati è da tempo dimostrata l'efficacia clinica dei farmaci presenti in Trinomia® (ASA, atorvastatina, ramipril) nella prevenzione secondaria della patologia CV⁷⁻¹⁰. Si calcola che la metà della riduzione complessiva della mortalità CV, osservata nei paesi occidentali negli ultimi decenni, sia da attribuirsi ad un uso corretto di farmaci di questo tipo a scopo preventivo¹¹. Esiste pure una notevole esperienza nella pratica clinica nel trattamento di associazioni di questi farmaci nella prevenzione CV, con un favorevole rapporto rischio/beneficio. Per cui, data per scontata la loro efficacia nella prevenzione secondaria della patologia CV, sono sembrati non necessari ulteriori studi di tipo clinico quando somministrati in un'unica preparazione farmaceutica. Si è ritenuto invece opportuno verificare, con il suo utilizzo, il possibile miglioramento dell'aderenza alla terapia da parte del paziente.

Studio di farmacocinetica

Uno studio è stato condotto per testare se ASA, atorvastatina, ramipril, presenti nel preparato di combinazione, fossero in grado di soddisfare i criteri di bioequivalenza¹². A questo fine, i tre prodotti associati a dosi fisse in un unico prodotto sono stati confrontati con gli stessi farmaci singolarmente co-somministrati, in uguali dosi, a volontari sani in condizioni di digiuno. La valutazione si è basata sulla determinazione dei livelli dei farmaci nel plasma mediante spettrometria di massa. L'analisi statistica dei dati di farmacocinetica ottenuti ha dimostrato che la combinazione a dosi fisse è bioequivalente ad ASA, atorvastatina e ramipril somministrati in modo singolo e contemporaneo. I risultati costituivano uno degli elementi obbligatori per l'approvazione di Trinomia® da parte delle Agenzie europee del farmaco¹².

FOCUS o Studio sulla aderenza alla terapia

Per valutare l'effetto di una nuova strategia che fa ricorso all'impiego di una combinazione a dose fissa di farmaci, da somministrarsi una volta al

giorno, nel trattamento di prevenzione CV secondaria, è stato progettato uno studio denominato FOCUS, con tre obiettivi: verificare l'aderenza dei pazienti alla terapia nella fase post-infarto del miocardio; conoscere i fattori che influenzano la mancata o scarsa aderenza; testare se una combinazione di tre farmaci in una polipillola è in grado di migliorare l'aderenza alla terapia rispetto agli stessi farmaci assunti separatamente¹³. L'effetto dei due regimi terapeutici è stato anche valutato sotto il profilo pressorio, lipidico, sulla sicurezza e mortalità dei pazienti¹³.

L'attuazione di FOCUS, avvenuta tra il 2011 e il 2014, ha previsto in sequenza due fasi.

FOCUS Fase 1

La fase 1 di FOCUS stata progettata come studio osservazionale, prospettico, trasversale al fine di valutare l'influenza di numerosi fattori - socioeconomici, clinici, psicosociali ed altri - sulla aderenza dei pazienti alla terapia¹³. Tra 2011-2014, in 64 centri di Spagna, Italia, Argentina, Brasile e Paraguay, sono stati arruolati 2.118 pazienti prevalentemente di sesso maschile, di età ≥ 40 anni (media, 64 anni), con storia di infarto miocardico. Il tempo medio trascorso dall'evento era di 3,5 anni. All'ingresso nello studio l'assunzione di farmaci per os era, mediamente, pari a 7,2 al giorno, ed era costituita, per il 95%, da ASA, il 96% da una statina, l'87% da un beta-bloccante, il 68% da un ACEi¹³. L'aderenza alla terapia da parte dei pazienti è stata misurata mediante il questionario self report di Morisky-Green, che essenzialmente si compone di una scala di 4 domande, a cui si doveva rispondere con un sì o con un no:

1. Si è mai dimenticato di assumere i farmaci, e quanto spesso ciò si è verificato?
2. Si è mai dimenticato di assumere una dose dei farmaci o ha aggiustato il dosaggio in base alle proprie esigenze. Quanto spesso ciò si è verificato?
3. Quando si è sentito meglio ha interrotto la terapia e, se sì, quante volte ciò è avvenuto?
4. Quando si è sentito peggio ha interrotto la terapia, e, se sì, quante volte ciò è avvenuto?

Ogni risposta positiva aveva un punteggio variabile da 1 a 5, a seconda delle possibili risposte (sempre, molto di frequente, di

frequente, non molto di frequente, mai). Il punteggio totale portava variare da 4 a 20, con i punteggi più elevati indicanti i livelli maggiori di aderenza alla terapia¹³.

In base a tale questionario, è stato evidenziato che i livelli basali di aderenza dei pazienti arruolati si attestava al 45,5%, valore rispecchiante in gran parte i dati già presenti in letteratura.

Dall'analisi delle risposte su quali fossero gli ostacoli all'aderenza al trattamento, sono emersi diversi fattori: disturbi depressivi, livello di istruzione, facilità di accesso alla farmacia (distanza), condizione economica per chi si doveva pagare il farmaco, età (i pazienti più giovani erano meno aderenti), vita in solitudine o scarso sostegno familiare, assunzione/die di più di 10 preparazioni orali, regime terapeutico complesso (ad es., l'assunzione di farmaci per altre vie di somministrazione), perseveranza del fumo, stile di vita sedentario, e altri¹³.

FOCUS Fase 2

La fase 2 di FOCUS è stata progettata come studio in aperto, randomizzato, a due gruppi paralleli, controllo attivo, piggyback. L'obiettivo generale era di valutare efficacia, sicurezza ed efficienza di una polipillola, una combinazione di ASA (100 mg), simvastatina (40 mg) e ramipril (2,5, 5, o 10 mg), su l'aderenza alla terapia e il controllo dei fattori di rischio CV dopo 9 mesi di follow-up¹³. Il ramipril è stato previsto in tre dosaggi diversi per consentire la variazione della posologia a discrezionalità del medico. I fattori di rischio CV controllati riguardavano l'andamento della pressione arteriosa e i valori delle lipoproteine a bassa densità.

I pazienti in precedenza inclusi nella fase 1 e senza criteri di esclusione sono stati invitati a partecipare alla fase 2. Sono stati arruolati 695 pazienti assegnati per randomizzazione a due gruppi di trattamento: 350 alla polipillola, 345 ai tre farmaci della stessa assunti separatamente, in un'unica somministrazione giornaliera. Dopo la prima visita (inclusione /randomizzazione), i pazienti sono stati rivisti ai mesi 1, 4, e 9 al fine di valutare lo stato clinico, individuare potenziali eventi avversi, rivedere il dosaggio di ramipril e fornire gratuitamente i farmaci. Lo studio si è svolto in 38 centri di due paesi europei (Italia e Spagna) e 25 di due paesi del Sud America

(Argentina e Paraguay)¹³. Coordinatrice per l'Italia è stata Maria Carla Roncaglioni dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano.

Similmente alla fase 1 di FOCUS, nella fase 2 è stato utilizzato il questionario self report di Morisky-Green per stimare l'aderenza dei pazienti alla terapia. Si è ricorsi inoltre al conteggio delle compresse distribuite ai pazienti quale misura diretta di aderenza. La conta è stata calcolata come: (numero di unità dispensate – numero restituite)/numero prescritte x 100. Un conteggio compreso tra 80% e 110% (la distribuzione ha previsto l'eccedenza) è stato considerato espressione di una buona aderenza¹³.

Per l'analisi statistica, l'aderenza è stata considerata come una variabile dicotomica. I pazienti sono stati ritenuti "aderenti" a condizione di ottenere buoni punteggi di aderenza al nono mese di follow-up con entrambi i metodi di valutazione, vale a dire sia con la conta delle compresse che con il questionario self report (outcome primario). Sono stati considerati non aderenti anche i soggetti persi nel follow-up o per sospensione della terapia a causa di effetti avversi¹³.

Erano outcome secondari della fase 2: il controllo dei fattori di rischio in ciascun braccio di studio (pressione arteriosa e livelli di LDL-C all'inizio e al nono mese dello studio), l'incidenza di eventi avversi (tra cui, decesso, reinfarto, e riospedalizzazione per qualsiasi causa CV), il tasso di ritiro dal trattamento, la tollerabilità e la qualità della vita, nonché alcuni endpoint economici¹³.

L'analisi intention-to-treat ha evidenziato che, dopo 9 mesi di follow-up, stavano attuando la terapia in modo adeguato il 41% dei soggetti del gruppo trattato in modo usuale (i tre farmaci presi singolarmente) e il 50,8% di quelli del gruppo polipillola ($p = 0,019$). L'analisi per protocollo su 458 pazienti con dati completi ha mostrato che l'assunzione dei farmaci in modo corretto era attuata nel 55,7% nel gruppo di controllo e nel 65,7% nel gruppo polipillola ($p = 0,012$)¹³. Alla fine dello studio, non si sono osservate differenze di pressione arteriosa e dei livelli di colesterolo tra i due gruppi di trattamento, così come non ci sono state differenze significative di eventi avversi tra i gruppi di pazienti. Complessivamente, nel 35% del gruppo polipillola e nel 32% dei pazienti del gruppo di controllo si è manifestato un evento

avverso, considerato di grave entità nel 6% nel gruppo polipillola e 6,6% nel gruppo di controllo. Il trattamento è stato interrotto nel 4% dei pazienti di ciascun gruppo¹³.

Conclusioni

Nel suo complesso, FOCUS dimostra che nei pazienti con patologia CV l'aderenza al trattamento è un problema complesso, influenzato in vari modi e da numerosi fattori. Il più importante fra essi è lo stato depressivo dei pazienti, ma contribuiscono in modo significativo anche la mancanza di sostegno sociale e la complessità del trattamento.

I risultati dello studio dimostrano che la polipillola migliora significativamente (22%) l'aderenza alla terapia dopo 9 mesi di follow-up: 41% nel gruppo di controllo trattato in modo convenzionale vs 50,8% in quello trattato con il prodotto sperimentale. La differenza si mantiene nell'analisi per protocollo e dopo aggiustamento per variabili, individuate nella fase 1 di FOCUS, come predittori indipendenti di aderenza dei pazienti al trattamento. Non si sono osservate differenze di pressione arteriosa e profilo colesterolemia tra i gruppi polipillola e di controllo. Il numero di effetti avversi gravi è stato basso e simile nei due gruppi di trattamento.

Prezzo del trattamento

Rispetto ai singoli principi attivi, tutti senza copertura brevettuale e considerati al loro prezzo di riferimento, i vari dosaggi di Trinomia costano dal 32% in più (per l'associazione con il dosaggio di ramipril di 2,5 mg), il 64% in più (per quella col dosaggio di ramipril 5mg) e il 41% in più (con ramipril 10 mg). La riduzione di prezzo delle tre associazioni, dopo una eventuale riclassificazione del prodotto in classe A, dovrebbe essere consistente per rendere il medicinale concorrenziale con i farmaci equivalenti adesso disponibili.

Riferimenti Bibliografici

1. Estratto determina AIFA V&A n. 646/2015 del 1° aprile 2015. GU Serie Generale n.98 del 29-4-2015
2. Cramer JA et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008; 11:44-7

3. World Health Organization, Wellcome Trust. Secondary prevention of non-communicable disease in low and middle income countries through community-based and health service interventions. Geneva, 2002. In http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_MPN_CVD_2002.01.pdf?ua=1
4. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002; 360:2-3
5. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*.2003; 326:1419-1424).
6. Combination Pharmacotherapy and Public Health Research Working Group. Combination pharmacotherapy for cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2005; 143:593-599
7. Wise J. Polypill holds promise for people with chronic disease. *Bull World Health Organ*.2005;83:885-887
8. Athyros et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus usual care in secondary coronary heart disease prevention. *Curr Med Res Opin*. 2002; 18:220-8
9. Cleland J et al. Validation of primary and secondary outcomes and classification of mode of death among patients with clinical evidence of heart failure after a myocardial infarction: a report from the Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993; 22:S 22-7
10. Study TAIREA. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*. 1993; 342:821-8
11. Setoguchi S et al. Improvements in long-term mortality after myocardial infarction and increased use of cardiovascular drugs after discharge a 10-year trend analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1247-54
12. Ferrer Internacional, S.A., data on file. Personal communication. 2 November 2014
13. Castellano JM et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64:2071-82

R. Zimol
Farmacista
ULSS 21 Legnago

NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET)

1 Agosto- 15 Ottobre 2016

NET NEL TERRITORIO

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo al pubblico	Indicazioni
Cabozatinib	<p>Cometriq® - Ipsen</p> <p>84 cps 20 mg</p> <p>28 cps 20 mg + 28 cps 80 mg</p> <p>84 cps 20 mg + 28 cps 80 mg</p> <p>Prezzo in definizione</p> <p>Classe: C</p> <p>Ricetta: RNRL su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, endocrinologo)</p>	<p>Trattamento di pazienti adulti con carcinoma midollare della tiroide in progressione, non asportabile chirurgicamente, localmente avanzato o metastatico.</p> <p>Per pazienti in cui lo stato della mutazione RET (Rearranged during Transfection) non è conosciuto o è negativo, si deve prendere in considerazione la possibilità di un minore beneficio prima di decidere il trattamento del singolo paziente.</p>
Edoxaban	<p>Lixiana® - Daiichi Sankyo</p> <p>10 cpr riv 15 mg € 34,56</p> <p>10 cpr riv 30 mg € 34,56</p> <p>28 cpr riv 30 mg € 96,76</p> <p>50 cpr riv 30 mg € 172,79</p> <p>10 cpr riv 60 mg € 34,56</p> <p>28 cpr riv 60 mg € 96,76</p> <p>50 cpr riv 60 mg € 172,79</p> <p>Classe: A PHT PT AIFA</p> <p>Ricetta: RRL su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (cardiologo, internista, neurologo, geriatra, ematologi che lavorano nei centri di trombosi ed emostasi)</p>	<p>- Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV), con uno o più fattori di rischio, quali insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥75 anni, diabete mellito, precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA).</p> <p>- Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti.</p>

<p>Efmoroctocog alfa</p>	<p>Elocta[®] - Swedish Orphan Biovitrum</p> <p>ev 1fl 250 UI 3 ml + siringa preriempita € 297,07</p> <p>ev 1fl 500 UI 3 ml + siringa preriempita € 594,14</p> <p>ev 1fl 1.000 UI 3 ml + siringa preriempita € 1.888,29</p> <p>ev 1fl 1.500 UI 3 ml + siringa preriempita € 1.782,43</p> <p>ev 1fl 2.000 UI 3 ml + siringa preriempita € 2.37,58</p> <p>ev 1fl 3.000 UI 3 ml + siringa preriempita € 3.574,86</p> <p>Classe: A PHT PT</p> <p>Ricetta: RR</p>	<p>Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti con emofilia A (deficit congenito di fattore VIII). ELOCTA può essere utilizzato in tutte le fasce di età</p>
<p>Tafluprost/ timololo</p>	<p>Loyada[®] - Santen Italy</p> <p>coll 30 fl 15mcg + 5mg/ml 0,3ml</p> <p>€ 27,45</p> <p>Classe: A</p> <p>Ricetta: RR</p>	<p>Riduzione della pressione intraoculare (IOP) in pazienti adulti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare che non rispondono in maniera adeguata alla monoterapia topica con beta-bloccanti o analoghi delle prostaglandine e necessitano di una terapia di associazione e che trarrebbero beneficio dall'uso di colliri privi di conservanti.</p>

NET IN OSPEDALE

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo	Indicazioni
<p>Fluorodopa</p>	<p>Fluorodopa Iason GmbH ev 1 fl 0,3 GBq/ml € 373,55 (prezzo non disponibile)</p> <p>Classe: H</p> <p>Ricetta: OSP</p>	<p>Medicinale solo per uso diagnostico.</p> <p>6-fluoro-(18F)-L-dopa è indicato per l'uso nella tomografia ad emissione di positroni (PET) negli adulti e nella popolazione pediatrica.</p> <p>Neurologia</p> <p>La PET con 6-fluoro-(18F)-L-dopa è indicata per la rivelazione della perdita delle terminazioni neuronali dopaminergiche funzionali nello striato. Può essere usata per la diagnosi di malattia di Parkinson e per differenziare tra il tremore essenziale e la sindrome parkinsoniana.</p> <p>Oncologia</p> <p>La PET con 6-fluoro-(18F)-L-dopa, tra le varie modalità di imaging diagnostico, consente un approccio funzionale a patologie, organi o tessuti nei quali si verifica un aumento del trasporto intracellulare e della decarbossilazione dell'amminoacido diidrossifenilalanina. Le seguenti indicazioni sono state documentate in modo particolare:</p> <p><i>Diagnosi</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosi e localizzazione di iperplasia focale delle cellule beta delle isole di Langerhans in caso di iperinsulinismo nella prima infanzia e nei bambini; • Diagnosi e localizzazione di paragangliomi nei pazienti portatori di una mutazione della subunità D della succinato deidrogenasi; • Localizzazione di feocromocitomi <p><i>Stadiazione</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Feocromocitomi e paragangliomi. • Tumori neuroendocrini ben differenziati dell'intestino medio Localizzazione in caso di ragionevole sospetto di malattia recidivante o residua • Tumori cerebrali primitivi di tutti i gradi di differenziazione • Feocromocitomi e paragangliomi • Carcinoma midollare della tiroide con aumento dei livelli di calcitonina nel siero; • Tumori neuroendocrini ben differenziati dell'intestino medio • Altri tumori endocrini dell'apparato digerente quando la scintigrafia dei recettori della somatostatina è negativa.

<p>Sodio fluoruro (18f)</p>	<p>lason fluoride® - lason GmbH</p> <p>ev 1 fl 2,0 GBq/ml (prezzo non disponibile)</p> <p>Classe: H</p> <p>Ricetta: OSP</p>	<p>"Medicinale solo per uso diagnostico.</p> <p>La tomografia ad emissione di positroni (PET) con sodio fluoruro (18F) è indicata per le immagini funzionali nelle malattie in cui il target diagnostico sia l'alterata attività osteogenica.</p> <p>Le seguenti indicazioni sono state documentate in modo particolare:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rilevazione e localizzazione delle metastasi ossee in caso di cancro negli adulti. - Come supporto nella valutazione del dolore alla schiena di origine ambigua negli adulti, quando le modalità di immagini convenzionali non sono conclusive. - Come supporto nella rilevazione della presenza di lesioni ossee correlate al sospetto di abuso su bambini.
<p>Siltuximab</p>	<p>Sylvant® - Janssen Cilag</p> <p>ev 1 fl polv 100 mg 20 mg/ml € 455,76 (ex-factory)</p> <p>ev 1fl polv 400 mg 20 mg/ml</p> <p>€ 1.823,05 (ex-factory)</p> <p>Classe: H</p> <p>Ricetta: OSP</p>	<p>Trattamento di pazienti adulti con malattia di Castleman multicentrica (MCD) che sono negativi per il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e per l'herpesvirus-8 umano (HHV-8).</p>
<p>Tecnwzio 99m</p>	<p>Pulmotec® - Cyclomedica Ireland Limited</p> <p>5 blister da 10 crogioli 1,340 g</p> <p>(prezzo non disponibile)</p> <p>Classe: C</p> <p>Ricetta: OSP</p>	<p>Medicinale solo per uso diagnostico. Scintigrafia degli spazi alveolari, in particolar modo per la diagnosi di embolia polmonare.</p>

NET IN ATTESA DI DEFINIZIONE DELLA RIMBORSABILITA'

<i>Principio attivo</i>	<i>Specialità/Ditta Prezzo al pubblico</i>	<i>Indicazioni</i>
Fluorometilcolina	Pcolina [®] Iason GmbH ev 1 fl multid 1 GBq/ml 25 ml (prezzo non disponibile) Classe: CNN Ricetta: OSP	Questo medicinale è un radiofarmaco per uso esclusivamente diagnostico. Pcolina è impiegato per uso diagnostico nella Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) e viene somministrato prima di tale esame. Il principio attivo in Pcolina permette di visualizzare un aumentato afflusso della sostanza naturale colina in determinati organi o tessuti specifici e ciò viene rilevato dalla PET e mostrato sotto forma di immagine. La Tomografia ad Emissione di Positroni è una tecnica usata in medicina nucleare che fornisce immagini delle sezioni di organismi viventi. Funziona con un quantitativo minimo di farmaco radioattivo per produrre immagini quantitative e precise di processi metabolici specifici nel corpo. L'esame viene effettuato per decidere il piano terapeutico più appropriato per la patologia di cui il paziente è affetto o di cui si sospetta sia affetto.

FARMACI EQUIVALENTI

NUOVI PRINCIPI ATTIVI

ZONISAMIDE

Antiepilettici – N03AX15

Zonisamide Doc Generici [®], Mylan [®], Sandoz [®],

14 cps **25 mg** € 2,61

28 cps **50 mg** € 10,38

56 cps **100 mg** € 40,21

Classe A RR

CINNARIZINA/DIMENIDRATO

Preparati antivertigine – N07CA52

Cinnarazina/dimenodrato Doc Generici [®], Tecnigen [®]

20 cpr **20 + 40 mg** € 11,30

Classe CNN RR

LIDOCAINA/PRILOCAINA

Anestetici locali – N01BB20

Lidocaina/prilocaina Teva [®],

1 tubo crema **2,5% + 2,5%** 5 g € 10,32

5 tubi crema **2,5% + 2,5%** 5 g € 50,0

Classe C NN

BIOSIMILARE NUOVO DOSAGGIO

FOLLITROPINA ALFA

Gonadotropine – G03GA05

Ovaleap Teva [®],

sc 900 UI/ 1,5 ml € 370,30

Classe A Nota 74 PHT PT

RRL (ginecologo, endocrinologo)

RICLASSIFICAZIONI

CFEFTOLOZANO/TAZOBACTAM

Antibatterici per uso sistemico – J01DI51

ev 1 fl polv 100 mg + 50 mg/ml 10 ml € 824,33(ex-factory)

Dalla classe CNN

alla classe H OSP

TIOTROPIO/OLODATEROLO

Adrenergici per aerosol – R03AL06

Spiolto [®] MSD ITALIA

Boehringer Ingelheim

inal 2,5+2,5 mcg PVP € 762,56

Dalla classe CNN

alla classe A RRL (pneumologo, allergologo, geriatra, internista) PT dedicato

LETTERA SULL'EDITORIALE PARADIGMI DELLA RICERCA

A PROPOSITO DELLO STUDIO PARADIGM-HF

A CURA DI : Dr Maurizio Anselmi

Direttore UOC Cardiologia - Ospedale Fracastoro di San Bonifacio - ULSS 20 di Verona

manselmi@ulss20.verona.it

Gentile Direttore,

dal mio "osservatorio" di cardiologo clinico mi sembra opportuno, forse anche doveroso, proporre alcune riflessioni sull'editoriale "Paradigmi della ricerca" pubblicato su Infofarma 3-4 Agosto 2016 a commento dello studio studio Paradigm-HF. Lo studio è stato condotto su 8442 pazienti con scompenso cardiaco a ridotta frazione d'eiezione confrontando la terapia con Enalapril 10 mg vs LCZ696 (Sacubitril/Valsartan) 200 mg BID nella riduzione dell'end-point composito primario di mortalità cardiovascolare e la prima ospedalizzazione per scompenso cardiaco (1); Infofarma ne riporta contenuti e commenti in modo oggettivo e condivisibile.

L'editoriale, tuttavia, si sofferma su alcune specifiche critiche: prima tra tutte il dosaggio di Enalapril di solo 10 mg BID, ma a tal proposito si osservi che tale dosaggio era in accordo alle raccomandazioni delle Linee guida ESC di riferimento (2) nel momento in cui il è stato impostato il disegno dello studio, e nella pratica clinica solo una minoranza di pazienti viene trattata con il massimo dosaggio di ace-inibitori che le Linee Guida oggi suggeriscono. Una seconda critica viene rivolta alla precoce interruzione dello studio: in effetti ciò è avvenuto alla terza analisi ad interim per manifesta superiorità di LCZ696 rispetto ad enalapril, come indicato dal *Data Monitoring Committee*: e come sarebbe dovuta diversamente andare? Le analisi ad interim servono proprio a questo, sarebbe stato etico proseguire con l'arruolamento e la randomizzazione? Condivido infine l'osservazione metodologica sulla fase di run-in, che in fondo conferma che i pazienti potenzialmente eleggibili al nuovo farmaco dovranno essere accuratamente selezionati da parte di esperti clinici, ma ciò non mi pare inquinare i risultati del trial.

Molte più specifiche e specialistiche osservazioni e finanche critiche possono essere mosse allo studio Paradigm-HF (come per quasi tutti i trials, del resto) ma il messaggio che ne deriva, a parere mio e di molti altri cardiologi (3) deve essere di speranza piuttosto che di diffidenza e sospetto. Ha dunque destato stupore l'affermazione contenuta nel vostro editoriale sui "dadi truccati", riferita alla sponsorizzazione da parte di un'azienda farmaceutica dello studio: nel farlo gli Autori dell'editoriale riportano come citazione un singolo parere pubblicato online sul *New England forum*, ignorando gli innumerevoli editoriali e commenti di ben altro tenore successivamente pubblicati su autorevoli riviste indicizzate da cardiologi e non. Lo studio Paradigm-HF è uno studio registrativo e come tale sostenuto dall'azienda farmaceutica che produce il farmaco; come riportato nell'articolo riguardante il disegno dello studio, lo studio è stato dunque condotto sotto la guida di un'azienda farmaceutica e di un *Executive Committee*, ma analizzato e monitorato (incluse le analisi ad interim prespecificate) da una commissione indipendente ed esterna all'azienda.

Nella nostra complessa società post-moderna spesso, purtroppo, i costi della ricerca non vengono sostenuti dagli stati o dai ricercatori, ma bensì dalle industrie; ciò tuttavia non dovrebbe costituire pregiudizio quando il risultato della ricerca possa rappresentare un'innovazione, e sia evidence-based dimostrato; sull'argomento invito a leggere un editoriale di Eugene Braunwald,

indiscusso “guru” (per mantenere lo stesso tono giornalistico usato nell’editoriale) della cardiologia mondiale degli ultimi 30 anni, intitolato “Academic-industrial collaboration in the development of the first angiotensin receptor blocker: neprilysin inhibitor in the treatment of heart failure” (4). Ben venga, dunque, la ricerca sponsorizzata: siano poi le autorità regolatorie e i sistemi “welfare” a fare in modo che la rimborsabilità del farmaco e la sua diffusione avvengano in sicurezza e nel rispetto dell’appropriatezza e della costo-efficacia.

Si consideri infine che dopo il citato evento ESC 2014 e la presentazione dello studio due principali società internazionali di cardiologia, la *American College of Cardiology* (ACC) (5) e la *European Society of Cardiology* (ESC) (6) hanno entrambe introdotto nel 2016 gli ARNI (Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor) e il loro capostipite LCZ696 studiato nel Paradigm-HF nel trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco cronico a frazione di eiezione ridotta; quest’ultime, in particolare, con una classe di raccomandazione 1 ed un livello di evidenza B.

Nella cura di una sindrome clinica quale lo scompenso cardiaco ad elevata prevalenza, responsabile di frequenti ospedalizzazioni e gravata da una mortalità a distanza (per le classi più avanzate) peggiore di quella riferibile alle neoplasie, da anni non si registravano studi positivi come il Paradigm-HF su eventi “hard” come la mortalità, che è stata ridotta significativamente da LCZ696. Inoltre il Paradigm-HF sancisce la nascita di una nuova classe di farmaci, gli ARNI.

Sulla base di tali novità appaiono giustificate le speranze e le aspettative di significativi benefici per i pazienti affetti da scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta che la comunità cardiologica manifesta e non credo sia il caso attraverso Infofarma di infondere sfiducia negli operatori proprio oggi che un grande fermento scientifico (e non solo per LCZ696!) sta emergendo nella cura dello scompenso cardiaco.

Cordialmente.

Maurizio Anselmi

1. McMurray J J V et al. N Engl J Med 2014;371:993-1004
2. McMurray J.J.V. et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. European Heart Journal (2012) 33, 1787–1847
3. Jessup M. N Engl J Med 2014; 371:1062-1064
4. Braunwad E. EHJ European Heart Journal 2016 37, 745–746
5. Yancy CW, et al 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure WRITING COMMITTEE MEMBERS. Circulation. 2016 Sep 27;134(13):e282-93
6. Ponikowski P. Eur Heart J. 2016 Jul 14;37(27):2129-200.

RISPOSTA DALLA REDAZIONE

Dal profilo farmacologico-clinico¹ dell’associazione LCZ696 (sacubitril/valsartan, *Entresto*[®]), da noi predisposto e pubblicato su InfoFarma 3-4 di Agosto 2016, emerge un giudizio chiaramente positivo sul nuovo farmaco, riconoscendo nello studio PARADIGM-HF la dimostrazione indiscutibile di un significativo avanzamento nel trattamento dello scompenso cardiaco. Nell’Editoriale² di accompagnamento al profilo, apparso nello stesso numero di InfoFarma, è stato sottolineato l’entusiasmo con cui il mondo scientifico (e non) ha accolto la presentazione e la disponibilità del nuovo prodotto².

Tuttavia, chi si propone di presentare in modo approfondito, e il più possibile oggettivo, uno studio clinico che dimostra l’utilità e i vantaggi di un medicinale, ha anche il dovere di segnalarne eventuali limiti e criticità. E’ ciò che ci siamo proposti anche per LCZ696, a questo fine utilizzando documenti ed altro materiale informativo presente in letteratura e predisposto da studiosi in materia.

Una *Expert Analysis*³ di *American College of Cardiology* del Febbraio 2015 - nonostante i risultati favorevoli ottenuti con valsartan/sacubitril, ha sollevato alcune riserve, in particolare in merito alla

metodologia di attuazione dello studio. Tali riserve sono state da noi riprese e pubblicate⁴ e sono le stesse in buona parte riprese nell'Editoriale².

Segnaliamo inoltre la pubblicazione recente di un articolo apparso in *American Journal of Therapeutics*⁵, scritto da cardiologi, che elenca otto limitazioni dello studio PARADIGM, presenti nel summary dello scritto e di seguito riportate:

- a. Sacubitril non è stato testato da solo nel trattamento dello scompenso cardiaco e ridotta frazione di eiezione.
- b. Vasaltarn è stato impiegato nello studio alla massima dose raccomandata per il trattamento dello scompenso cardiaco e ridotta frazione di eiezione, mentre ciò non è avvenuto per enalapril.
- c. Lo studio ha previsto una fase di run-in per testare la tollerabilità di LCZ696, e i pazienti che hanno presentato effetti avversi in questo periodo sono stati esclusi dalla randomizzazione.
- d. La percentuale di pazienti di colore arruolata in PARADIGM-HF è stata solo il 5%.
- e. Sacubitril/valsartan ha determinato un'incidenza di ipotensione del 14%.
- f. L'inibizione della neprilisina può favorire lo sviluppo di Alzheimer, non considerato nello studio.
- g. I soggetti con scompenso cardiaco sintomatico grave sono stati sotto-rappresentati nello studio.
- h. Le esclusioni maggiori da PARADIGM-HF hanno riguardato pazienti con evento coronarico acuto nei precedenti 3 mesi, patologia polmonare grave, insufficienza epatica, tasso di filtrazione <30 ml/minuto.

I punti b,c,d sono stati ampiamente descritti dalla *Expert Analysis* di *American College of Cardiology*³, a cui è lasciata una prima conclusione: *“Anche se abbiamo sollevato una serie di riserve sul PRADIGM-HF, i risultati sono incoraggianti e potenzialmente orientanti a questa terapia. Resta il quesito se vi possa essere una sua adozione diffusa dopo un solo studio, anche se di grandi dimensioni e ben condotto”*⁴.

La seconda conclusione è quella dell'articolo di *Am J Ther*⁵: *“Anche se PRADIGM-HF proietta LCZ696 quale avanzamento maggiore nel trattamento dello scompenso cardiaco, i risultati dello studio dovrebbero essere interpretati con particolare attenzione per i motivi in precedenza citati. I benefici di questa combinazione è più evidente quando è iniziata precocemente nel corso di uno scompenso con sintomi da lievi a moderati. Non è chiaro se LCZ696 potrà essere utile in soggetti con scompenso sintomatico grave, in quanto sotto-rappresentati nello studio. La tollerabilità di sacubitril/valsartan nella popolazione comunitaria scompensata deve essere testata nella pratica clinica. Studi appropriatamente progettati, che confrontino la combinazione sacubitril/valsartan col solo valsartan in una tipica popolazione con scompenso cardiaco, saranno in grado di fornire maggiori informazioni sui benefici e gli effetti avversi della parte della combinazione relativa al sacubitril”*.

1. InfoFarma 3-4 2016 – Attualità in Terapia – Sacubitril/Valsartan – pag. 33-35. In https://www.ulss20.verona.it/data/29/Informazioni/Infofarma_n3-4_2016.pdf
2. InfoFarma 3-4 2016 – Editoriale: Paradigmi della ricerca – pag. 1. In https://www.ulss20.verona.it/data/29/Informazioni/Infofarma_n3-4_2016.pdf
3. In <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/02/09/10/19/paradigm-hf-prospective-comparison-of-arni-with-acei>
4. InfoFarma 3-4 2016 – LO STUDIO PARADIGM-HF NELLO SCOMPENSO CARDIACO – Appendice all'articolo di pagina 33 – *Critiche e riserve*. In https://www.ulss20.verona.it/data/29/Informazioni/Infofarma_n3-4_2016_Appendice_2.pdf
5. Yandrapalli S et al. Limitations of sacubitril/valsartan in the management of heart failure. *Am J Ther*. 2016 Aug 17:1-6