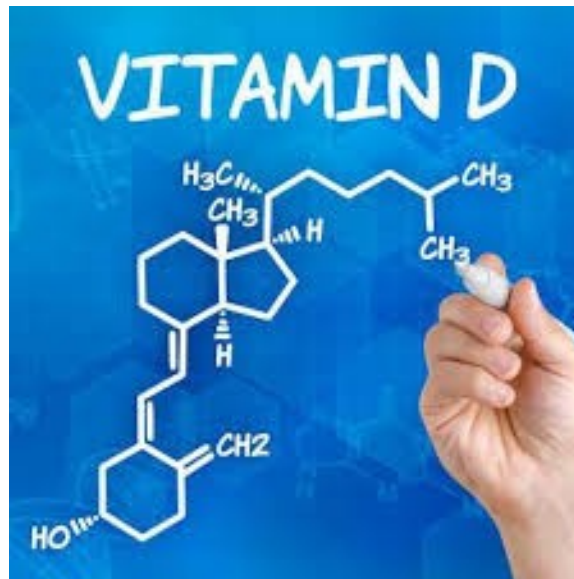




InfoFarma

Informazione Indipendente e Aggiornamento Sanitario



EDITORIALE

In attesa di evidenze per la Vitamina D

FORUM CLINICO

Controversie intorno alla vitamina D:

opinioni a confronto

Vitamina D: informazione per i cittadini

Prescrizione delle EBPM e Fondaparinux

Obbligo di vaccinazione per i sanitari?

NOVITA' SULLE REAZIONI AVVERSE

SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO

dal 1/10/2017 al 10/12/2017

ATTUALITA' IN TERAPIA

Rituximab biosimilare (Truxima®)

Bupropione_Naltrexone (Mysimba®)

NET in commercio

dal 16/09/2017 al 30/11/2017

STORIA DELLA MEDICINA

Serendipità: 12 scoperte fortuite di particolare

importanza in medicina

IN ATTESA DI EVIDENZE PER LA VITAMINA D

In questi anni si è assistito a un forte incremento della supplementazione di vitamina D. Nell'ULSS 9 Scaligera del Veneto, dal 2013 al 2017 il numero di trattati con le varie formulazioni di colecalciferolo è aumentata del 93% e la spesa del 120%, tanto da giungere a ben oltre due milioni di euro.

Esiste la sensazione, se non la certezza, che la carenza di vitamina D sia un fenomeno (forse indotto) molto diffuso tra la popolazione e tra le potenziali cause di tali incrementi. Ma a questo boom possono aver contribuito anche i risultati di vari studi osservazionali che correlavano bassi livelli di colecalciferolo a varie malattie, anche gravi, quali quelle cardiovascolari od oncologiche.

In particolare, in ambito oncologico, un recente studio non è riuscito a dimostrare un rapporto causale tra livelli di vitamina D e rischio di varie neoplasie, pur non potendosi escludere l'esistenza di effetti clinicamente rilevanti di scarsa entità¹.

Questi risultati hanno portato gli autori a concludere che uno screening per rilevare carenze di vitamina D a livello di popolazione e la conseguente supplementazione non possono essere raccomandati attualmente come strategia di prevenzione primaria¹. Il ricorso alla vitamina D a scopo preventivo è avvenuto in vari contesti senza che, ad oggi, sia stato dimostrato che tali integrazioni siano in grado di contrastare le patologie che si intendeva prevenire.

Una recente "umbrella review" di revisioni sistematiche e metanalisi di studi osservazionali su molteplici outcome (137, per la precisione), non ha riscontrato solide evidenze di un chiaro ruolo della vitamina D su nessuno di tali outcome²; tuttavia alcune associazioni con certi outcome è probabile (vedi articolo successivo).

Per rispondere al quesito se e in quale modo i supplementi di vitamina D siano in grado di modificare il rischio cardiovascolare oppure quello oncologico è stato avviato un randomised clinical trial (VITAL)³, che coinvolge 25.871 cittadini di età superiore a 50 anni (maschi) oppure 55 anni (femmine), che saranno trattati con supplementi di colecalciferolo, omega-3, l'associazione di entrambi oppure placebo per oltre 5 anni.

Lo studio, sponsorizzato dal Brigham and Women's Hospital di Boston, conta sulla collaborazione di prestigiose Istituzioni americane quali il National Cancer Institute (NCI) e il National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI).

Questa enorme sperimentazione è strutturata in vari studi ancillari, che valuteranno altri outcome oltre quelli cardiovascolari e oncologici (ad esempio, il declino cognitivo, fratture ossee, la funzione polmonare, malattie autoimmuni, infettive e altro).

Pur essendo VITAL lo studio sicuramente più importante sulla vitamina D, non è nemmeno l'unico, più di 200 studi risultano attualmente in corso su questo argomento a dimostrazione dell'interesse (e delle aspettative) sul ruolo della vitamina D⁴. Finché i risultati non saranno disponibili, sarebbe opportuno utilizzare i supplementi di vitamina D unicamente negli stati carenziali riportati nel dossier a seguito.

Inoltre, per rendere meno gravosa la spesa per colecalciferolo, raccomandiamo di fare una scelta accorta delle formulazioni che, a parità di contenuto, risultino meno costose per il SSN. Uno spostamento della prescrizione verso tali formulazioni (100.000 UI in flacone monodose oppure in flaconi di 10 ml gocce) consentirebbe di dimezzare la spesa di vitamina D nell'ULSS 9 Scaligera.

Riferimenti Bibliografici

1. Dimitrakopoulou VI et al: Circulating vitamin D concentration and risk of seven cancers: mendelian randomisation study. *BMJ* 2017; 359: j4761
2. Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01169259?term=cholecalciferol&recrs=d&draw=1&rank=22>
3. Theodoratou E et al: Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomized trials. *BMJ* 2014; 348:g2035.
4. Clinicaltrial.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=cholecalciferol&Search=Apply&recrs=b&recrs=a&recrs=f&recrs=d&age_v=&gndr=&type=&rslt=

CONTROVERSIE INTORNO ALLA VITAMINA D: OPINIONI A CONFRONTO

PUNTI IMPORTANTI

L.Bozzini

**Farmacista
Verona**

◆ Milioni di persone si sottopongono nel mondo ad analisi di laboratorio per testare un possibile deficit di vitamina D, ingerendola poi convinti della sua necessità non solo per il mantenimento della salute delle ossa, ma anche per la prevenzione e la cura di patologie clinicamente rilevanti.

◆ A tutt'oggi non esiste un consenso internazionale sulle concentrazioni ematiche di 25(OH)D da ritenersi congrue.

◆ Secondo l'Institute of Medicine (IOM) USA, un livello ematico di di 16-20 ng/ml di 25(OH)D garantisce un buono stato di salute delle ossa nella grande maggioranza di una popolazione generale; al di sotto di 16 ng/ml è indicata la supplementazione.

◆ L'Endocrine Society USA definisce "carezza" di 25(OH)D i valori vitaminici inferiori a 20 ng/ml, "insufficienza" quelli compresi tra 20 e 30 ng/ml, "normalità" tra 30 e 100 ng/ml, "tossicità" per valori oltre 100 ng/ml.

◆ Le indicazioni dell'Endocrine Society sono attualmente le più seguite dalle Società scientifiche; in Italia la Società Italiana dell'Osteoporosi del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) raccomanda livelli di 25(OH)D tra 30-50 ng/ml.

◆ In disaccordo con tali posizioni, diversi esperti in materia considerano adeguate concentrazioni di 25(OH)D che vanno da 16 a 20 ng/ml.

◆ L'IOM raccomanda 600 UI di vitamina D al giorno per soddisfare il fabbisogno della maggioranza degli individui di età compresa tra 1 e 70 anni e di 800 UI al giorno in quelli di oltre 70 anni.

◆ L'Endocrine Society indica che le quantità giornaliere di vitamina D devono essere di 1.500-2.000 UI al giorno per gli adulti e di 1.000 UI per i bambini.

◆ Secondo alcuni esperti, la carezza e l'insufficienza di vitamina D sono un problema di salute globale che affligge più di un miliardo di bambini e adulti in tutto il mondo, per cui è corretto parlare di pandemia.

◆ Altri studiosi della materia, con analisi ed argomentazioni in antinomia con gli assertori dell'esistenza di un deficit pandemico generale, ne dimostrano l'inconsistenza.

PREMESSA

L'apporto supplementare di vitamina D è uno dei temi più dibattuti in campo medico, fonte di controversie e di convinzioni tra loro anche fortemente antitetiche. Sia il giudizio dei clinici che l'opinione pubblica spaziano dal considerare tale apporto, da una parte, per niente o assai poco utile, dall'altra, quasi una panacea, necessario non solo per il mantenimento della salute delle ossa, ma pure per la prevenzione e la cura di una serie di malattie, tra cui diabete mellito, malattie autoimmuni, neoplasie, sclerosi multipla, cardiopatie, ictus, depressione ed altre ancora.

Attualmente milioni di persone si sottopongono ad analisi di laboratorio per testare un possibile deficit di vitamina D, ingerendola poi sotto forma di medicinali o di integratori, persuase che possano aiutare a cautelarsi contro tali patologie, o a farle regredire, anche se, di fatto, tutto ciò non è stato (almeno finora) scientemente dimostrato. Ma è così salda questa convinzione che la vitamina D è diventata popolare anche nella gente senza particolari problemi clinici o rischi di malattia.

LA VITAMINA D: DATI ESSENZIALI

La vitamina D è una vitamina liposolubile, naturalmente presente in pochi alimenti: pesci grassi (salmone, tonno, anguilla, sardine, pesce spada), olio di fegato di merluzzo, tuorli d'uovo, fegato di manzo e alcuni tipi di funghi. Fonti dietetiche sono rappresentate da alimenti rinforzati con vitamina D (integratori), quali latte, cereali per la prima colazione, ecc. Viene prodotta anche per via endogena per effetto sulla cute di raggi ultravioletti della luce solare, che attivano la sintesi della vitamina D.

Sia essa ottenuta dall'esposizione al sole, dagli alimenti o dagli integratori, la vitamina D è biologicamente inerte e, per essere attivata, deve subire nell'organismo due processi di idrossilazione. Il primo avviene nel fegato e converte la vitamina D in 25-idrossivitamina D, nota anche come calcidiolo o calcifediolo; il secondo, che si verifica principalmente nel rene, determina la formazione della forma fisiologicamente attiva, 1,25-diidrossivitamina D, calcitriolo o colecalciferolo, ligando naturale del recettore della vitamina D.

FUNZIONI E BENEFICI DELLA VITAMINA D

La funzione primaria del calcitriolo è di stimolare a livello intestinale l'assorbimento di calcio e fosforo, rendendoli disponibili per una corretta mineralizzazione dell'osso. In ambito clinico, esiste una generale concordanza sul fatto che la vitamina D promuova la salute delle ossa e, insieme al calcio, aiuti a proteggere dalle perdite ossee (specie negli anziani).

Inoltre, sembra che l'apporto di vitamina D sia utile per evitare le cadute negli anziani fragili, a rischio di deficit vitaminico. Non è chiaro se l'apporto supplementare di vitamina D offra lo stesso beneficio a persone sane e ben nutrite¹.

Oltre la salute delle ossa e probabilmente la prevenzione delle cadute, la ricerca negli ultimi decenni ha fornito suggestioni, particolarmente intense e ben pubblicizzate, che uno stato adeguato di vitamina D nell'organismo potrebbe fornire altri vantaggi, tra cui riduzione del rischio di numerose patologie in precedenza menzionate¹.

Tuttavia, la maggior parte delle ricerche che correlano l'efficacia della vitamina D su outcome non ossei deriva non da studi clinici controllati e randomizzati, ma osservazionali che, come è noto, a causa di elementi confondenti intrinseci poco o non controllabili, sono di scarsa utilità per definire interventi terapeutici¹. Sono in corso studi di tipo sperimentale su larga scala per valutare gli effetti della supplementazione di vitamina D su outcome non ossei².

I LIVELLI INDICATI DI VITAMINA D

Il **25-idrossicolecalciferolo** 25(OH)D, è il principale e più stabile metabolita in circolo della vitamina D e le sue concentrazioni ematiche costituiscono l'indice biochimico più attendibile dello stato di replezione vitaminica nell'organismo³.

Le concentrazioni sono normalmente misurate ed espresse in nanogrammi per millilitro (ng/ml), oppure nanomoli/litro (nmol/l). 1 ng/ml = 2,5 nmol/l; 1 nmol/l = 0,4 mcg/l.

A tutt'oggi non esiste un consenso internazionale sulle concentrazioni di 25(OH)D da ritenersi congrue, così come sui termini utilizzabili per descrivere lo stato della vitamina: basso, normale, ottimale, adeguato, ideale, auspicabile, ecc. Ciò comporta anche l'assenza di univocità nel trasferimento pratico del dato di laboratorio alla decisione di intraprendere un terapia integrativa.

Nel 2003, l'Organizzazione Mondiale della Sanità stabilì il limite di 20 ng/ml per indicare stati carenziali di vitamina D al di sotto di esso⁴.

Circa otto anni dopo, esperti dell'Institute of Medicine (IOM), un'agenzia della National Academy of Sciences USA, dopo un approfondito esame di una numerosa serie di dati e la valutazione di varie correlazioni, in particolare con l'insorgenza di osteomalacia negli adulti e la riduzione della densità minerale ossea misurata, sono giunti ad una medesima conclusione, stimando che un livello ematico di 25(OH)D di 20 ng/ml, raggiunto nella quasi totalità di individui indagati (97,5%), rappresentava il limite al di sopra del quale è garantito l'assorbimento ottimale di calcio dall'intestino e un buono stato di salute delle ossa della popolazione generale⁵.

Pur se era stato evidenziato dall'IOM che circa il 50% della popolazione indagata presentava uno stato vitaminico sufficientemente adeguato per concentrazioni inferiori a 20 ng/ml, fino a 16 ng/ml, i valori al di sotto di quest'ultimo sono stati considerati espressione di uno stato vitaminico carenziale.

Da parte dell'IOM è stato tuttavia esplicitamente dichiarato che livelli superiori a 20 ng/ml di vitamina D non conferiscono vantaggi clinici apprezzabili⁵. In quello stesso periodo, ad opera della US Endocrine Society (ES) è stata elaborata una linea guida che confermava la definizione di carenza per valori di 25(OH)D inferiori a 20 ng/ml, ma introduceva il concetto di insufficienza per livelli compresi tra 20 e 30 ng/ml, spostando il limite di normalità tra 30 e 100 ng/ml. I valori oltre 100 ng/ml erano definiti come tossici⁶.

La differenza tra i documenti IOM ed ES è apparentemente esigua, ma ha ricadute pratiche enormi sui numeri di persone da trattare. Considerando i dati rilevati nella maggioranza dei laboratori, estendere il trattamento sostitutivo all'area della cosiddetta "insufficienza" voleva dire applicare un'etichetta di anormalità alla quasi totalità della popolazione adulta⁷⁻⁹.

Da tener presente, però, che le conclusioni della linea guida dell'ES non erano sostenute da studi sperimentali su esiti quali cadute o fratture, ma da studi non clinici e di qualità discutibile^{10,11}. Da parte degli autori della linea guida ES e di altri documenti¹² venne tuttavia esplicitamente dichiarato di aver fatto scelte prudenziali basandosi sul presupposto, dimostratosi poi erroneo, della assoluta innocuità della vitamina D⁹.

La linea guida dell'ES è attualmente la più seguita dalle Società scientifiche del settore. In Italia, la SIOMMMS raccomanda un livello di 25(OH)D tra 30-50 ng/ml e definisce i range di interpretazione ematici¹³ della Tabella 1. Questi stessi valori sono ripresi e recepiti dalla Regione Veneto in apposito Decreto del febbraio 2017¹⁴.

Tabella 1. Stato attuale della vitamina D in rapporto ai livelli ematici di 25(OH)D—Secondo SIOMMMS

| mml/litro | ng/ml 25(OH)D | Interpretazione |
|-----------|---------------|--------------------------------|
| <25 | <10 | grave carenza |
| 25-50 | 10-20 | carenza |
| 50-75 | 20-30 | insufficienza |
| 75-125 | 30-50 | range ideale |
| 125-375 | 50-150 | possibili effetti indesiderati |
| >375 | >150 | intossicazione |

Tabella 2. Stato attuale della vitamina D in rapporto ai livelli ematici di 25(OH)D –Secondo IOM

| ng/ml 25(OH)D | Interpretazione |
|---------------|-----------------|
| <16 | carenza |
| 16-20 | adeguato |
| >20 | senza vantaggi |

In disaccordo con tali posizioni, diversi esperti considerano adeguate concentrazioni di 25(OH)D che vanno da 16-20 ng/ml a 30 ng/ml¹. (vedi Tabella 2)

E' invece universalmente accettato che concentrazioni inferiori a 12 ng/ml si associano a stati carenziali e dovrebbero determinare un trattamento terapeutico con apporto supplementare di vitamina D¹

DOSAGGIO DELLA VITAMINA D

Adottando i valori di normalità oggi maggiormente diffusi, ogni dosaggio della 25(OH)D ha elevatissime probabilità di tradursi in un trattamento, e ciò in quanto la definizione di insufficienza, stabilita per livelli tra 20 e 30 ng/ml^{6,13}, fa sì che circa il 90% di esami risulti anormale.

In altri termini, tanto più elevato è il range che identifica l'insufficienza vitaminica, tante più persone sono classificate come deficitarie di vitamina D. Ne consegue spesso che, chi vede refertata la propria vitamina D come insufficiente, si sente trascurato se non viene prescritta una terapia supplementare⁹.

Va tuttavia sottolineato che la correzione di uno stato definito anomalo presuppone la dimostrazione di un legame solido con un evento o un processo patologico e la possibilità di incidere sul suo decorso.

Nel caso specifico della vitamina D mancano entrambe le evidenze e, senza queste basi, esiste il rischio di esami inutili e di cure prolungate anche per periodi protratti⁹.

E' ciò quello che di fatto avviene nella realtà.

Pur se la determinazione dei livelli di 25(OH)D esprime uno stato vitaminico di insufficienza nella grande maggioranza degli individui, ciò tuttavia non giustifica l'attuazione di uno screening della popolazione generale riguardo ai livelli ematici di vitamina D¹⁵.

Nessuna organizzazione scientifica, nazionale o internazionale, raccomanda attualmente uno screening generalizzato, e ciò soprattutto perché esiste il pericolo di classificare erroneamente i valori della vitamina D a causa delle incertezze sulla soglia che definisce lo stato carenziale e la variabilità dei test laboratoristici utilizzati.

A ciò può conseguire una diagnosi assai ampia di deficit, il che può portare a trattamenti inutili e ingiustificati, oppure una diagnosi ristretta che determina il non trattamento di persone che ne avrebbero necessità¹⁵.

La misurazione dei livelli di 25(OH)D è invece appropriata in pazienti con condizioni associate a possibili stati carenziali di vitamina D e quindi appartenenti a categorie a rischio (vedi Tabella 3).

Attualmente non esistono indicazioni per test laboratoristici nella valutazione clinica di ipotizzate attività extrascheletriche della vitamina D.

Tabella 3. Condizioni nelle quali è appropriata la misurazione dei livelli di 25 (OH)D

| Soggetti con diagnosi di | Soggetti in trattamento con | Soggetti con fondato sospetto clinico di carenza di vit D |
|--|-----------------------------|--|
| Rachitismo | Glucocorticoidi | es: incremento di paratormone, sintomi neuromuscolari con astenia ¹⁶ e mialgie gravi non responsive ai comuni analgesici ⁹ . |
| Osteomalacia | Immunosoppressori | |
| Osteoporosi | Antifungini | |
| Insufficienza renale cronica | Antiretrovirali | |
| Insufficienza epatica | Anticonvulsivanti | |
| Sindrome cliniche di malassorbimento intestinale | | |
| Iperparatiroidismo primitivo o secondario | | |

BISOGNI DI VITAMINA E SCHEMI DI TRATTAMENTO

La quantità di vitamina D da assumere è normalmente espressa in unità internazionali (UI) di colecalciferolo. 1 UI corrisponde a 0,025 mcg (1 mcg di colecalciferolo = 40 UI).

L'IOM raccomanda 600 UI di vitamina D al giorno per soddisfare il fabbisogno della maggioranza degli individui di età compresa tra 1 e 70 anni e di 800 UI al giorno in quelli di oltre 70 anni, supponendo una minima esposizione solare¹⁷.

L'Endocrine Society ha indicato che, per garantire le concentrazioni sieriche suggerite di 30 ng/ml o più, le assunzioni di colecalciferolo dovrebbero essere di 1.500-2.000 UI al giorno per gli adulti e di 1.000 UI per i bambini⁶.

Le linee guida della SIOMMS su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo³ prevedono il trattamento sia preventivo che curativo degli stati deficitari di vitamina D.

Nella Tabella 4 sono riportati i dosaggi cumulativi in presenza di carenza o insufficienza di vitamina D, da ripristinare in tempi brevi (8-12 settimane) in funzione della loro gravità e della massa corporea.

Se la condizione di carenza o insufficienza non è stimabile clinicamente, il dosaggio del 25(OH)D può essere ritenuto un buon indicatore del fabbisogno. La Tabella 4 riporta inoltre le dosi giornaliere costanti di mantenimento, da consigliare a soggetti in cui il deficit vitaminico D sia stato corretto e la supplementazione sia finalizzata a prevenire la recidiva³. I dosaggi previsti dalle linee guida della SIOMMS sono stati recepiti dalla Regione Veneto e riportati, con specificazioni, in apposito Allegato¹⁴.

Tabella 4. Stima della dose terapeutica e di quella di mantenimento in funzione dei livelli di 25(OH)D in soggetti che non hanno ricevuto supplementi nell'ultimo anno^{3,14}

| Valore basale di 25(OH)D | Dose terapeutica cumulativa | Dose giornaliera di mantenimento (UI) |
|---------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| <10 ng/ml o 25 nmol/l | 600.000* | 2.000 |
| 10-20 ng/ml o 25- 50 nmol | 400.000* | 1.000 |
| 20-30 ng/ml o 50-75 nmol | 100.000 | 800 |

*Dose da frazionarsi in 8-12 settimane

TOSSICITÀ/SICUREZZA DELLA SUPPLEMENTAZIONE DI VITAMINA D

Esiste, in generale, l'erroneo convincimento che la supplementazione di vitamina D sia sempre sicura, per qualsiasi valore ematico raggiunto, e se un paziente presenta un livello considerato accettabile, uno più alto potrebbe essere considerato ancora migliore¹.

Le preoccupazioni per eccesso di vitamina D sono di poco conto per dosi tra 400 e 1000 UI al giorno, mentre esistono per supplementazioni nel range di 10.000-50.000 UI al giorno, che possono essere eccessive¹.

Per osservare la classica tossicità da ipercalcemia marcata e danni renale ed epatico, la supplementazione di vitamina D deve essere particolarmente ingente, in grado di determinare valori sierici di 25(OH)D particolarmente elevati (probabilmente intorno a 200-400 ng/ml).

Tuttavia, dati osservazionali emergenti suggeriscono che eventi avversi potrebbero insorgere a livelli ematici molto più bassi, nel range di 50-75 ng/mL di 25(OH)D. Tra tali inquietanti eventi avversi sembrano sussistere aumenti di mortalità per tutte le cause, di tassi di malattie cardiache e di alcune neoplasie¹.

DEFICIT DI VITAMINA D: IL PERCHÉ DI UNA PANDEMIA.

“La carenza e l'insufficienza di vitamina D sono un problema di salute globale che affligge più di un miliardo di bambini e adulti in tutto il mondo.

Le conseguenze della carenza di vitamina D non possono essere sottovalutate. La carenza di vitamina D è stata associata a una miriade di malattie acute e croniche tra cui pre-eclampsia, carie dentaria infantile, periodontite, disordini autoimmuni, malattie infettive, malattie cardiovascolari, tumori letali, diabete di tipo 2 e disturbi neurologici”.

Inizia così un recente articolo sulla necessità di intervenire decisamente per sanare un grave problema di salute pubblica, oggi identificato come una vera e propria pandemia¹⁸. Basta aprire Internet per rendersi conto di come articoli di questo genere, che correlano i livelli più bassi di vitamina D a tutta una serie di disturbi e gravi patologie, abbiano notevoli riflessi non solo in campo clinico, ma sull'opinione pubblica in generale.

Carenza di vitamina D in Europa: una pandemia; Carenza di Vitamina D: un problema mondiale; Carenza cronica di vitamina D: una pandemia misconosciuta; Carenza di vitamina D, salute a rischio per migliaia di europei: sono questi i titoli di tanti articoli in Internet che esprimono il tono allarmistico, se non apocalittico, delle conseguenze del deficit di vitamina D.

Eppure, la frenesia per la vitamina D non è iniziata nei negozi di alimenti naturali e dei rivenditori di integratori, ma sulle riviste mediche.

Nel 2007, uno dei più accesi ed autorevoli sostenitori della supplementazione di vitamina D, Michael Holick, pubblicò un articolo sul *New England Journal of Medicine* affermando che i livelli di vitamina considerati allora normali - da 21 a 29 ng/ml - erano legati ad un aumento del rischio di cancro, malattie autoimmuni, diabete, schizofrenia, depressione, ridotta funzionalità polmonare e respiro affannoso¹⁹.

Scrisse poi dei libri che promuovono l'idea che i livelli di vitamina D in quel range non erano sufficienti a promuovere uno stato di buona salute²⁰. Nel 2011, come già ricordato, una commissione di esperti dell'ES, guidata da Holick, usciva con linee guida sull'impiego della vitamina D e una specifica raccomandazione: i livelli normali di vitamina D devono essere almeno 30 ng/ml, tra 40 e 60 ng/ml per bambini ed anziani⁶.

L'effetto è stato immediato: le analisi del sangue per la determinazione della vitamina, di sovente richieste dai pazienti, sono decollate e schizzate alle stelle, i laboratori hanno iniziato a descrivere i livelli di 20-30 ng/ml come insufficienti, la crescita dei consumi di integratori contenenti vitamina D si sono moltiplicati, la determinazione della vitamina è stata spesso inclusa nella valutazione generale dei pazienti²⁰.

MA È VERAMENTE UNA PANDEMIA?

E' la domanda che si pongono gli autori di un articolo apparso nel novembre 2016 in *New England Journal of Medicine* che, con analisi ed argomentazioni in antinomia con gli assertori dell'esistenza di un deficit pandemico, ne dimostrano l'inconsistenza²¹.

Esperti epidemiologi e endocrinologi, già componenti della commissione IOM 2011⁵ argomentano a favore di una riduzione del livello di cutoff ematico attualmente adottato di 20 ng/ml, affermando che tale soglia IOM, da essi stimata e proposta come **accettabile**, non è mai stata intesa con la finalità di definire un deficit di vitamina D al di sotto di tale limite.

In base ad una loro analisi di un'enorme quantità di dati 2007-2010 del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), è emerso che meno del 6% degli indagati presentava insufficienza di vitamina D con livelli ematici di 25(OH)D inferiori a 12,5 ng/ml²¹.

Pertanto, secondo gli esperti, la soglia più appropriata di carenza di vitamina D è molto più bassa, vale a dire 12,5 ng/ml, un valore in grado di escludere l'esistenza di una pandemia²¹. In definitiva, si stanno attualmente eseguendo eccessi di analisi e si trattano inutilmente individui che non ne hanno assolutamente bisogno.

Per chi è interessato all'articolo del N. Eng. J. Med. - *Vitamin D deficiency – Is there really a pandemic?*²¹ - lo può richiedere alla Redazione

EFFICACIA DELLA VITAMINA D SU OUTCOME NON OSSEI: STUDI IN CORSO

Anche se continuano ad accumularsi i risultati di ricerche sulla vitamina D e la sua carenza viene associata a numerose malattie acute e croniche, i dati disponibili sono attualmente insufficienti per consigliare supplementazioni al fine di aumentare i presunti benefici extrascheletrici.

In una poderosa revisione del 2014 di studi osservazionali, randomizzati, e di metanalisi, sono state esaminate le correlazioni tra la vitamina D e 137 outcome di salute, e di quest'ultimi sono stati poi esclusi quelli in cui non appariva un'evidente relazione statisticamente causale con la vitamina D²².

Da parte dei ricercatori è stato evidenziato che le sole associazioni altamente probabili riguardavano: concentrazione di vitamina D e peso alla nascita, carie dentale nei bambini, concentrazione materna di vitamina D a termine, concentrazione di paratormone in pazienti con nefropatia cronica necessitanti di dialisi.

Tuttavia, anche per tali outcome sono suggeriti ulteriori indagini e studi meglio designati così da giungere a conclusioni più solide²². I dati disponibili non supportano infine il principio che la supplementazione di vitamina D da sola aumenti la densità minerale ossea o riduca il rischio di fratture o cadute tra le persone anziane²².

E' fuor di dubbio che i dati accumulati nel tempo, suggestivi di un rapporto favorevole tra vitamina D e numerosi outcome di salute, necessitano di ulteriori indagini accurate mediante studi clinici controllati e randomizzati.

Alcuni di essi sono attualmente in corso. Particolarmente importante è lo studio VITAL, una ricerca iniziata nel 2011 con conclusione prevista in ottobre 2017, condotta su oltre 25.800 uomini e donne degli Stati Uniti, in cui si indaga se, assumendo giornalmente supplementi dietetici di vitamina D₃ (2000 UI) e di omega-3 (1 g di olio di pesce, Omacor®) si riduce il rischio di sviluppare neoplasie, malattia cardiaca ed ictus in soggetti in precedenza non colpiti da tali patologie²³.

Lo studio è suddiviso in quattro bracci, in cui i soggetti sono sottoposti a trattamento rispettivamente con vitamina D, omega-3, associazione di entrambi, placebo.

LA VITAMINA D È UN ARGOMENTO PER UNA DECISIONE CONDIVISA?

L'indagine laboratoristica sullo stato della vitamina D e la possibilità di deciderne la supplementazione possono essere oggetto di discussione tra medico e paziente.

Secondo alcuni esperti, le molte incertezze relative a tale vitamina possono renderla un esempio per una decisione condivisa, ma altri sostengono che esse non consentono uno scambio significativo di opinioni a confronto¹.

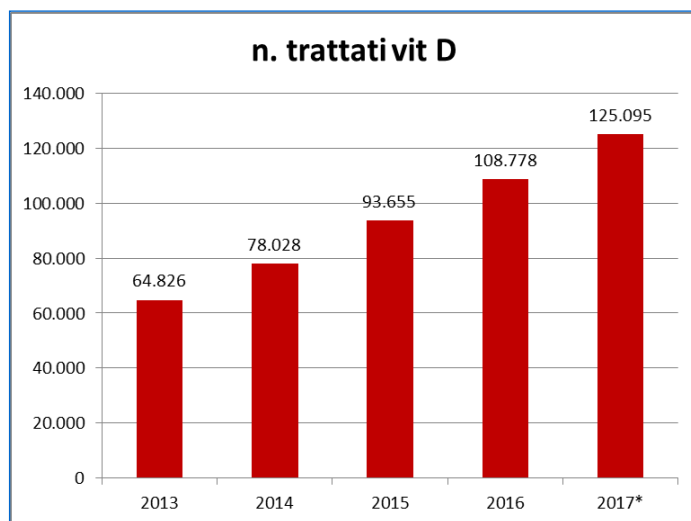
A parere di questi ultimi, i medici dispongono di tempi limitati da spendere con i propri pazienti ed altri problemi sanitari sono forse più pressanti della vitamina D, per cui il comportamento migliore potrebbe essere non certo di sollevare una discussione in merito, a meno che il paziente non ne faccia richiesta o vi sia una giustificazione clinica per aprirla¹.

SPESA E CONSUMI DELLA VITAMINA D NELL'ULSS 9 SCALIGERA

Negli anni più recenti, l'utilizzo di medicinali e di integratori a base di vitamina D ha subito un forte incremento in Italia (e in tutti i paesi industrializzati).

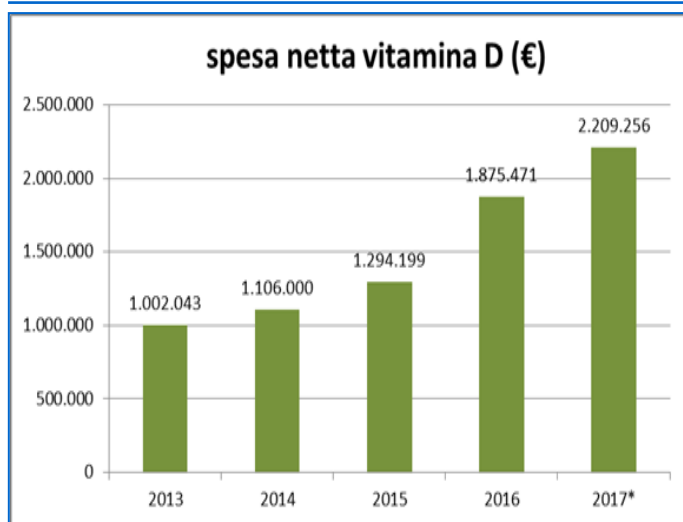
Nell'ULSS 9 Scaligera, la crescita del numero di persone sottoposte dal 2013 al 2017 a supplementazione con medicinali a base di colecalciferolo è stata del 93%, cioè la popolazione trattata è quasi raddoppiata (Grafico 1).

Grafico 1. Soggetti trattati con farmaci a base di vitamina D nell'ULSS 9 Scaligera (2013-17)



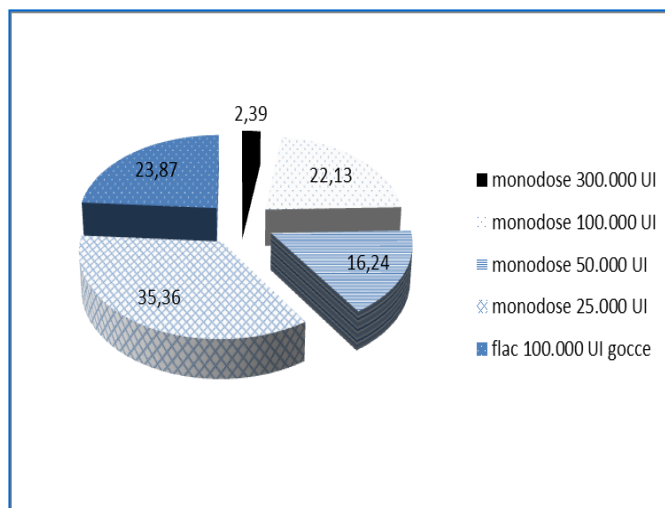
*Dati estrapolati a partire dal primo semestre 2017

Grafico 2. Spesa netta a carico dell'UISS 9 per prodotti a base di vitamina D



*Dati estrapolati a partire dal primo semestre 2017

Grafico 3. Percentuale di pazienti trattati con le varie formulazioni di colecalciferolo nell'ULSS 9 nel 2017



Tale aumento è, ovviamente, quasi in linea con quello del numero di pezzi prescritti (+81%) e con quello, ancora più consistente, della spesa netta (+120%) (Grafico 2). L'incremento di quest'ultima è conseguente ad una progressiva riduzione dell'utilizzo di formulazioni a minor costo, quali quelle a dosaggio di colecalciferolo 300.000 UI, che attualmente riguarda solo il 2,4% dei trattati (8% nel 2013), a favore di dosaggi minori, più appropriati ma di costo maggiore (Grafico 3).

QUALE FORMA DI VITAMINA D, QUALE FORMULAZIONE?

Esistono in commercio vari tipi di vitamina D: **alfacalcidiolo**, **calcifediolo**, **calcitriolo**, **diidrotachisterolo**, **ergocalciferolo** (vitamina D2) e **colecalfiferolo** (vitamina D3).

I primi 3 principi attivi risultano indicati in caso di osteodistrofia da insufficienza renale grave, ipoparatiroidismo, pseudoipoparatiroidismo e losteomalacia (alfacalcidiolo e calcitriolo anche nell'osteoporosi postmenopausale).

L'unica formulazione in commercio di diidrotachisterolo risulta indicata unicamente in presenza di ipoparatiroidismo e pseudoipoparatiroidismo. Con i metaboliti 1-idrossilati della vitamina D vi è elevato il rischio di ipercalcemia ed ipercalciuria, che vanno pertanto esclusi mediante il monitoraggio periodico del calcio sierico ed urinario.

Sull'impiego alternativo di metaboliti idrossilati della vitamina D (calcifediolo, 1-alfa calcidiolo, calcitriolo) mancano a tutt'oggi adeguate valutazioni comparative dosi-equivalenti rispetto alla vitamina D e documentazioni di efficacia antifratturativa analoghe a quelle disponibili per il colecalfiferolo o vitamina D3.

Anche in questi casi va tuttavia garantito comunque un apporto di colecalfiferolo in considerazione delle sue note attività auto-crine e paracrine e dei suoi potenziali effetti extrascheletrici¹⁴

Ergocalciferolo e **colecalfiferolo** sono indicati negli stati carenziali di vitamina D, ma il colecalfiferolo ha dimostrato di essere più efficace rispetto all'ergocalciferolo nell'incrementare i livelli di 25 OH D ed è il principio attivo più idoneo per trattare gli stati carenziali²⁴⁻²⁶.

Va preferita la via orale, limitando l'utilizzo della via intramuscolare ai pazienti con severe sindromi da malassorbimento¹⁴. Per quanto riguarda i vari dosaggi e formulazioni di colecalfiferolo, rappresentati in tabella 3, il dosaggio di 300.000 UI, impiegato nei "bolus annuali", risulta sconsigliato.

E ciò in quanto, in uno studio randomizzato e controllato verso placebo della durata di 3 anni su 9.440 soggetti di età >75 anni, è stato osservato un aumento consistente delle fratture, in particolare di femore e polso²⁷; anche in uno studio su donne di età media di 76 anni ad alto rischio di fratture d'anca, trattate con dosaggi di 500.000 UI raggiunti con 5 dosi di 100.000 UI somministrate a giorni alterni, è stato evidenziato un aumento delle fratture e delle cadute²⁸.

In tabella 3 sono riportati i medicinali in commercio (specialità e generici), le loro formulazioni e le modalità di somministrazione, ai vari dosaggi, sia per il trattamento iniziale che per il mantenimento (e i relativi costi).

Le formulazioni da 100.000 UI possono essere somministrate sia per via intramuscolare che per via orale; quelle in flaconi monodose da 50.000 o da 25.000 UI consentono, per il dosaggio di mantenimento, somministrazioni bimestrali oppure mensili.

Si raccomanda di non superare le 100.000 UI. L'approccio più fisiologico della supplementazione con vitamina D è quello giornaliero; tuttavia ai fini di migliorare l'aderenza al trattamento si ritiene accettabile il ricorso a dosi equivalenti settimanali¹⁴.

Con la formulazione in gocce (100.000 UI in 10 ml) le posologie giornaliere possono essere assunte una volta alla settimana moltiplicando per sette la dose giornaliera indicata.

Tabella 3

| FORMULAZIONI DELLE SPECIALITÀ CONTENENTI COLECALCIFEROLO (POSOLOGIA E COSTI) | | | | | |
|--|-------------------|-------------|--|--|----------|
| Indicazioni: Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D | | | | | |
| Nome Commerciale | Costo annuo* | | Posologia | | Generico |
| Formulazione: 300.000 UI | SSN min_max | PZ min_max | Una fiala monodose di 1 ml contiene colecalciferolo (vit D3) 7,5 mg pari a 300.000 U.I. via: im, orale | | |
| DIBASE; XARENEL confezioni di 2 fl di 1 ml | 7 (3-4 conf.) | 0 | Bambini e Adolescenti (2-18 anni) Prevenzione: 1 fiala (pari a 300.000 U.I. di vitamina D3) una volta all'anno. Trattamento: 1 fiala (pari a 300.000 U.I. di vitamina D3) da ripetere dopo 3 mesi. | Adulti e Anziani Prevenzione: 1 fiala (pari a 300.000 U.I. di vitamina D3) una volta all'anno. In soggetti ad alto rischio di carenza può essere necessario aumentare il dosaggio a 1 fiala (pari a 300.000 U.I. di vitamina D3) ogni 6 mesi. Trattamento: 1 fiala (pari a 300.000 U.I. di vitamina D3) da ripetere dopo 6 settimane. | NO |
| Formulazione: 100.000 UI | | | Una fiala monodose di 1 ml contiene colecalciferolo (vit D3) 2,5 mg pari a 100.000 U.I. via: im, orale | | |
| DIBASE; XARENEL confezioni di 6 fl di 1 ml | 8 (9-12 conf.) | 0 | Neonati fino a 24 mesi Prevenzione: Si consiglia di somministrare le dosi con le gocce o le soluzioni orali. Trattamento: 1 fiala (pari a 100.000 U.I. di vitamina D3) una volta al mese per 4-6 mesi. Bambini e Adolescenti (2-18 anni) Prevenzione: 1 fiala (pari a 100.000 U.I. di vitamina D3) ogni 4-8 mesi. Trattamento: 1 fiala (pari a 100.000 U.I. di vitamina D3) una volta al mese per 4-6 mesi. | Adulti e Anziani Prevenzione: 1 fiala (pari a 100.000 U.I. di vitamina D3) ogni 4 mesi. In soggetti ad alto rischio di carenza può essere necessario aumentare il dosaggio a 1 fiala (pari a 100.000 U.I. di vitamina D3) ogni 2 mesi. Trattamento: 2 fiale (pari a 200.000 U.I. di vitamina D3) una volta al mese per 3 mesi Donne in gravidanza 1 fiala (pari a 100.000 U.I. di vitamina D3) all'inizio dell'ultimo trimestre. | NO |
| Formulazione: 50.000 UI | | | Un contenitore monodose di 2,5 ml contiene colecalciferolo (vit D3) 1,25 mg pari a 50.000 U.I. via: orale | | |
| DIBASE; XARENEL confezione di 1 fl 2,5 ml | 110,6-189,6 | 8,4-14,40 | Neonati, Bambini e Adolescenti (2-18 anni) Prevenzione: 1 contenitore monodose (pari a 50.000 U.I. di vitamina D3) ogni 2-4 mesi. Trattamento: 1 contenitore monodose (pari a 50.000 U.I. di vitamina D3) una volta ogni 15 giorni per 4-6 mesi. | Adulti e Anziani Prevenzione: 1 contenitore monodose (pari a 50.000 U.I. di vitamina D3) ogni 2 mesi. In soggetti ad alto rischio di carenza 1 contenitore monodose (pari a 50.000 U.I. di vitamina D3) una volta al mese. Trattamento: 1 contenitore monodose (pari a 50.000 U.I. di vitamina D3) una volta alla settimana per 2-3 mesi. Donne in gravidanza 2 contenitori monodose (pari a 100.000 U.I. di vitamina D3) all'inizio dell'ultimo trimestre di gravidanza. | SI |
| DIBASE; XARENE confezione di 2 fl 2,5 ml | 105-180 | 2,38-4,08 | | | |
| ANNISTER; LAMPARD; ZIBENAK confezione di 1 fl 2,5 ml | 110,6-189,6 | 0 | | | |
| ANNISTER; LAMPARD; ZIBENAK confezione di 2 fl 2,5 ml | 105-180 | 0 | | | |
| Formulazione: 25.000 UI | | | Un contenitore monodose di 2,5 ml contiene colecalciferolo (vit D3) 0,625 mg pari a 25.000 U.I. via orale | | |
| DIBASE; XARENEL confezione di 1 fl 2,5 ml | 126-216 | 25,76-44,16 | Neonati, Bambini e Adolescenti (< 18 anni) Prevenzione: 1 dose ogni 1-2 mesi. Trattamento: 1 dose una volta a settimana per 16-24 settimane. | Adulti e Anziani Prevenzione: 1 dose (pari a 25.000 U.I. di vitamina D3) una volta al mese. In soggetti ad alto rischio di carenza può essere necessario aumentare il dosaggio a 2 dosi (pari a 50.000 U.I. di vitamina D3) una volta al mese. Trattamento: 2 dosi (pari a 50.000 U.I. di vitamina D3) una volta alla settimana per 8-12 settimane. Donne in gravidanza 1 dose) una volta al mese nell'ultimo trimestre di gravidanza | SI |
| ANNISTER; LAMPARD; ZIBENAK; TREDIMIN; COLECALCIFEROLO DOC, EG confezione di 1 fl 2,5 ml | 126-216 | 0 | | | |
| DIBASE; XARENEL; ANNISTER; TREDIMIN; ZIBENAK confezione di 2 fl 2,5 ml | 98-168 | 15,4-26,4 | | | |
| COLECALCIFEROLO DOC, EG; LAMPARD confezione di 2 fl 2,5 ml | 98-168 | 0 | | | |
| Formulazione: 100.000 UI/ Flac gocce 10 ml | | | un flacone di 10 ml contiene colecalciferolo (vit D3) 2,5 mg pari a 100.000 U.I.; 1 goccia contiene: 250 U.I. di vit D3 via orale | | |
| DIBASE; XARENEL | 9-31,5 | 1,84-6,44 | Neonati, Bambini e Adolescenti (< 18 anni) Prevenzione: 2-4 gocce al giorno (pari a 500-1.000 U.I. di vitamina D3). Trattamento: 8-16 gocce al giorno (pari a 2.000-4.000 U.I. di vitamina D3) per 4-5 mesi. | Adulti e Anziani Prevenzione: 3-4 gocce al giorno (pari a 750-1.000 U.I. di vitamina D3). In soggetti ad alto rischio di carenza può essere necessario aumentare il dosaggio fino a 8 gocce al giorno (pari a 2.000 U.I. di vitamina D3). Trattamento: 20-40 gocce al giorno (pari a 5.000-10.000 U.I. di vitamina D3) per 1-2 mesi. Donne in gravidanza 3-4 gocce al giorno (pari a 750-1.000 U.I. di vitamina D3) nell'ultimo trimestre di gravidanza. Le posologie giornaliere indicate possono essere assunte anche una volta alla settimana moltiplicando per sette la dose giornaliera indicata. | SI |
| ANNISTER; ZIBENAK; TREDIMIN; LAMPARD; COLECALCIFEROLO EG; DOC | 9-31,5 | 0 | | | |
| LAMPARD; ANNISTER flacone con siringa dosatrice | 23-80,5 | 0 | | | |

* Costo Anno Trattamento SSN: la stima della spesa per un anno di trattamento è stata fatta considerando le dosi proposte da scheda tecnica per il trattamento iniziale e quello di mantenimento nel paziente adulto
Costo SSN Min-max: range minimo_maximo in funzione del range di dosi proposte da scheda tecnica
Costo PZ Min-max: range minimo_maximo calcolato in funzione della differenza rispetto il prezzo di riferimento per le specialità incluse in lista di trasparenza

Lista di Trasparenza AIFA: Novembre 2017

Riferimenti Bibliografici

1. Taylor CL et al. Questions about vitamin D for primary care practice: input from an NIH conference. *Am J Med* 2015; 128: 1167-70
2. Manson JE et al. Vitamin D research and clinical practice: at a crossroads. *JAMA* 2015; 313:1311-12
3. SIOMMMS. Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo 2015 In <http://www.siommmms.it/linee-guida-su-prevenzione-e-trattamento-dellipovitaminosi-d-con-colecalciferolo/>.
4. WHO. Prevention and management of osteoporosis. WHO technical report series 921. Geneva 2003. In www.who.int/iris/handle/10665/42841
5. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and Vitamin D. Washington DC; The National Academies Press. 2011
6. Holick MF et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 1911-30
7. Isaia et al. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors *Osteoporos Int* 2003; 14: 577–82
8. Viapiana O et al. Vitamina D e fratture: revisione critica della letteratura. *Reumatismo* 2007; 59: 15-19
9. Maestri E et al. Pacchetti informativi sui farmaci 2016; 1: 1-8
10. Heaney RP et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr.* 2003; 22: 142-46
11. Priemel M et al. 2010 Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 305-12
12. Pérez-López FR et al. EMAS position statement: Vitamin D and postmenopausal health. *Maturitas* 2012; 71:83– 88
13. Rossini M et al. a nome della SIOMMMS. Linee guida per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi. *Reumatismo* 2016; 68 :1-42
14. Allegato A al Decreto del Direttore Generale dell'area Sanità e Sociale n. 15 del 23 febbraio 2017 della Regione Veneto: *Documento di indirizzo regionale per l'impiego dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi*
15. LeFevre ML et al. Screening for vitamin D deficiency in adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine* 2015; 162:133-41
16. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81
17. Ross AC et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:53-58
18. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017; 18: 153-65
19. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81
20. Kolata G. Why are so many people popping vitamin D? *The New York Times* 2017; 10 aprile
21. Manson JE et al. Vitamin D deficiency – Is there really a pandemic? *N Engl J Med.* 2016; 375: 1817-20
22. Theodoratou E et al. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ.* 2014; 348: g2035
23. VITamin D and Omega-3 Trial, VITAL – *ClinicalTrials.gov* - NCT 01169259. In <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01169259>.
24. Tripkovic L et al. Daily supplementation with 15 µg vitamin D2 compared with vitamin D3 to increase wintertime 25-hydroxyvitamin D status in healthy South Asian and white European women: a 12-wk randomized, placebo-controlled food-fortification trial Laura, et al. *Am J Clin Nutr.* 2017 Aug;106(2):481-490.
25. Tripkovic L et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012 doi: 10.3945/ajcn.111.031070.
26. Youssef D et al. Differences in outcomes between cholecalciferol and ergocalciferol supplementation in veterans with inflammatory bowel disease *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12: 475–480.
27. Smith H et al. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women - a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46: 1852-1857.
28. Sanders K et al. Annual high-dose oral Vitamin D and falls and fractures in older women: A Randomized Controlled Trial *JAMA* 2010; 303: 1815-1822
29. Vitamin D: supplement use in specific population groups. Public health guideline Published: 26 November 2014. Last updated: August 2017. In: nice.org.uk/guidance/ph56

VITAMINA D: INFORMAZIONE PER I CITTADINI

COSA E' LA VITAMINA D E A CHE COSA SERVE?

La vitamina D è un nutriente presente in alcuni alimenti, necessaria per la nostra salute e conservare sane e forti le ossa. Agisce aiutando il corpo ad assorbire il calcio dagli alimenti e dagli integratori. Le persone con poca vitamina D rischiano di avere le ossa fragili, una condizione conosciuta come rachitismo nei bambini e osteomalacia negli adulti.

Pare che la vitamina D sia importante anche per altre funzioni: i muscoli per muoversi, i nervi per trasmettere i messaggi dal cervello alle varie parti del corpo, il sistema immunitario per contrastare i batteri e i virus. Assieme al calcio, la vitamina D aiuta a proteggere gli anziani dall'osteoporosi. La vitamina D è presente in tutte le cellule del corpo.

QUANTA VITAMINA D E' NECESSARIA?

La quantità di vitamina D giornaliera necessaria dipende dell'età. La dose media giornaliera raccomandata dagli esperti per le diverse età è riportata in tabella.

| Età o condizione | Q.tà giornaliera raccomandata |
|---------------------------|-------------------------------|
| Fino ai 12 mesi | 400 UI |
| Da 1 a 13 anni | 600 UI |
| Da 14 a 18 anni | 600 UI |
| Da 19 a 70 anni | 600 UI |
| A partire da 71 anni | 800 UI |
| Gravidanza e allattamento | 600 UI |

QUALI ALIMENTI FORNISCONO VITAMINA D?

Pochi alimenti naturali contengono vitamina D:

- ◆ Pesci grassi quali salmone, tonno, sgombrò, anguilla rappresentano alcune tra le migliori fonti
- ◆ Fegato di manzo, formaggio e il giallo dell'uovo ne procurano piccole quantità
- ◆ I funghi (meglio se freschi)
- ◆ Latte fortificato in vitamina D
- ◆ Molti cereali per la colazione contengono aggiunte di vitamina D.

IL SOLE FORNISCE VITAMINA D?

Il corpo produce vitamina D quando la pelle è esposta direttamente al sole e la maggioranza delle persone ottiene così parte del proprio fabbisogno di questa vitamina. La presenza di nuvole, l'ombra e la pelle scura limitano la quantità di vitamina D che la pelle è in grado di produrre.

Tuttavia, malgrado l'importanza del sole per la sintesi della vitamina D, è prudente limitare l'esposizione ai raggi solari per evitare il rischio di cancro alla pelle. Quando ci si espone al sole per più di alcuni minuti è opportuno proteggersi con l'abbigliamento e fattori di protezione solare.

Le persone che evitano il sole oppure si coprono o usano fattori di protezione solare dovrebbero includere buone fonti di vitamina D nelle loro diete e supplementi dietetici. Le raccomandazioni di apporto di vitamina D sono stati stabiliti nel presupposto che l'esposizione al sole sia scarsa.

CHE TIPI DI VITAMINA D SONO PRESENTI IN INTEGRATORI DIETETICI?

La vitamina D si trova in integratori alimentari in due forme diverse: vitamina D2 (ergocalciferolo) e vitamina D3 (colecalciferolo); entrambe aumentano i livelli di vitamina D nel sangue.

STO PRENDENDO ABBASTANZA VITAMINA D?

Poiché la vitamina D può derivare dal sole, dal cibo e dai supplementi dietetici, il miglior modo per conoscere la propria situazione relativa alla quantità di vitamina D è misurare i livelli di 25-idrossivitamina D nel sangue. In generale, livelli sotto 12 ng/ml (30 nmol/l) sono considerati troppo bassi per le ossa e la buona salute in generale e livelli sopra i 50 ng/ml (125 nmol/l) sono probabilmente troppo alti. Livelli di 20 ng/ml o superiori (50 nmol/l o superiori) sono sufficienti per la maggior parte delle persone. In generale, le persone giovani hanno livelli più alti di 25-idrossivitamina D rispetto alle persone più anziane, e gli uomini rispetto alle donne.

Alcuni sottogruppi di popolazione possono avere deficit di vitamina D:

- ◆ I lattanti, poiché il latte umano è una fonte povera di questo nutriente. I lattanti dovrebbero prendere supplementi di 400 UI di vitamina D ogni giorno.
- ◆ Gli anziani, poiché la loro pelle non produce vitamina D quando esposta al sole con la stessa efficacia dei giovani e i loro reni sono meno capaci di convertire la vitamina D nella sua forma attiva.
- ◆ Le persone di pelle oscura, in quanto la loro pelle è meno in grado di produrre vitamina D dal sole.
- ◆ Le persone con disturbi quali la malattia di Crohn, i celiaci perché non trattengono nell'intestino abbastanza i grassi e la vitamina D ne ha bisogno per essere assorbita.
- ◆ Le persone obese perché il loro grasso trattiene la vitamina D impedendone il passaggio al sangue.

COSA SUCCEDDE SE NON HO ABBASTANZA VITAMINA D?

Alcune persone possono risultare deficitarie di vitamina D perché non consumano abbastanza cibi o non ne assorbono abbastanza dagli alimenti oppure non si espongono abbastanza al sole oppure i loro reni non possono convertire la vitamina D nella sua forma attiva. Nei bambini, la carenza di vitamina D causa rachitismo e le ossa diventano fragili. Si tratta di una malattia che però capita raramente. Negli adulti la deficienza di vitamina D porta a osteomalacia causando dolore osseo e debolezza muscolare.

QUALI SONO GLI EFFETTI DELLA VITAMINA D SULLA SALUTE?

Attualmente si sta studiando il ruolo della vitamina D in vari disturbi e problemi di salute quali il diabete, l'ipertensione e problemi immunitari quali la sclerosi multipla. Due delle condizioni prima accennate sono le malattie delle ossa e alcuni tipi di cancro (non è chiaro).

PROBLEMI DELLE OSSA

Con l'età, milioni di persone (soprattutto le donne ma anche gli uomini) sviluppano oppure sono a rischio di osteoporosi, condizione nella quale le ossa diventano fragili e possono fratturarsi in caso di caduta.

E' una delle conseguenze di non avere abbastanza calcio e vitamina D nel lungo termine. I supplementi di vitamina D (a 700-800 UI/die) e di calcio (500-1.200 mg/die) hanno dimostrato di ridurre il rischio di perdita di massa ossea e di fratture nella popolazione anziana (dai 62-85 anni). Uomini e donne dovrebbero parlarne con i loro medici sui bisogni di vitamina D (e calcio) come parte di un piano per prevenire e trattare l'osteoporosi.

CANCRO

Alcuni studi suggeriscono che la vitamina D può proteggere contro il cancro di colon e talvolta da altre neoplasie come quelle alla prostata e al seno. Tuttavia, alti livelli di vitamina D nel sangue sono stati correlati a tassi elevati di cancro al pancreas. Al momento, è troppo presto per sapere se i bassi livelli di vitamina D aumentano il rischio di tumori e se alti livelli possono proteggere o addirittura incrementarne il rischio in alcune persone.

LA VITAMINA D PUO' ESSERE DANNOSA?

Sì, quando i livelli in sangue diventano troppo elevati. I segni di tossicità includono nausea, vomito, perdita di appetito, stipsi, debolezza e perdita di peso.

Inoltre, aumentando i livelli di calcio nel sangue, troppa vitamina D può causare confusione, disorientamento e problemi nel ritmo cardiaco. L'eccesso di vitamina D può anche lesionare i reni.

Il livello massimo di vitamina D è di 1.000 a 1.500 UI/die per i bambini fino all'anno di età, 2.500-3.000 UI per bambini da 1 a 8 anni e 4.000 UI/die per ragazzi dai 9 anni in su, adulti, donne gravide, in allattamento e per donne in generale.

Vi può essere anche tossicità da vitamina D quando si usano in eccesso i supplementi. L'esposizione eccessiva al sole non causa avvelenamento da vitamina D perché il corpo ne limita la quantità che produce.

CI SONO INTERAZIONI DI FARMACI CON LA VITAMINA D CHE DOVREI CONOSCERE?

Come la maggioranza di supplementi dietetici, la vitamina D può interferire con altri medicinali o con supplementi che si stanno prendendo. Ad esempio:

- ◆ Prednisone e altri cortisonici per ridurre l'infiammazione possono interferire con le modalità con cui il corpo trattiene la vitamina D, conducendo ad un minor assorbimento di calcio e alla perdita di massa ossea.
- ◆ Il prodotto dimagrante Orlistat (Alli®, Beacita®) e le resine a base di colestiramine (Questran®) per il trattamento del colesterolo alto, possono ridurre l'assorbimento di vitamina D e di altre vitamine liposolubili (vitamina A, E e K).
- ◆ Sia fenobarbitale che fenitoina, usati per il controllo delle convulsioni nell'epilessia, possono aumentare la degradazione della vitamina D e ridurre l'assorbimento di calcio.
- ◆ Parla con il tuo medico o con il tuo farmacista sui supplementi dietetici che stai prendendo. Potranno dirti se interagiscono o meno con i medicinali che prendi.

LA VITAMINA D E UNA DIETA SANA

La maggior parte delle persone dovrebbe ottenere i nutrienti necessari in massima parte a partire dal cibo. Il cibo contiene vitamine, minerali, fibre e altre sostanze benefiche per la salute.

In alcuni casi, gli alimenti "fortificati" (che contengono supplementi dietetici) oppure i supplementi dietetici da soli possono procurare i nutrienti con i quantitativi che, altrimenti, non sarebbero raggiunti con la sola dieta.

Note

Tradotto e adattato da "Vitamin D Fact sheet for Consumers". National Institute of Health. Office of dietary supplements in : <http://ods.od.nih.gov>

PRESCRIZIONE DELLE EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE (EBPM) E FONDAPARINUX

Vari degli usi che si riscontrano nella pratica clinica delle eparine a basso peso molecolare (EBPM) e del fondaparinux non rientrano tra le indicazioni attualmente approvate per questi farmaci (usi off-label) .

Tra gli usi off-label delle EBPM alcuni sono stati oggetto di varie determinazioni AIFA ed inserite nell'elenco dei farmaci della legge 648/96 che permette la loro prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), secondo precisi criteri di inclusione ed esclusione dei pazienti.

Le indicazioni inserite nella Legge 648/96 sono:

- ◆ Profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio
- ◆ Trattamento del tromboembolismo nella sospensione degli anti-vitamina K (AVK) per manovre chirurgiche e/o invasive (bridging)
- ◆ Profilassi delle trombosi venose profonde in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio (KHORANA>3).

La prescrivibilità per queste indicazioni è riportata in dettaglio nelle tabelle successive.

Le indicazioni diverse da quelle approvate o da quelle autorizzate dalla L. 648/96, alcune delle quali riportate in tabella 1, sono da considerarsi off-label e come tali non prescrivibili a carico del SSN.

E' considerato uso off-label anche il trattamento di durata superiore a quella definita nella scheda tecnica del prodotto.

| Tabella 1: Modalità di prescrizione ed erogazione delle Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) e Fondaparinux** | | | | | |
|--|--------------------------------|--|---|--|--|
| 1. USI ON-LABEL | | | | | |
| Indicazioni d'impiego | Rimborsabilità SSN | Medico Prescrittore | Tipo di Ricetta | Modalità di Distribuzione | Commenti |
| Trattamento TVP/EP/TVS isolata | Si | Specialista | Modulo interno | Distribuzione Diretta (DD) | Durata complessiva del Trattamento: limitata al periodo necessario ad embriacare l'anticoagulante orale (5-10 giorni per TVP e EP). Off label per durata superiore a 45 giorni. |
| | | MMG | Ricetta SSN | Farmacie al pubblico | |
| Profilassi TVP in chirurgia ortopedica maggiore e chirurgia generale maggiore | Si | Specialista | Modulo interno | DD | per i MMG: Indicare su ricetta la dicitura DPC. Durata massima 35 gg |
| | | MMG | Ricetta SSN | Distribuzione per conto (DPC) | |
| Profilassi TEV nei pazienti non chirurgici allettati ed a rischio di TVP | Si | Specialista | Modulo interno | DD | Terapia con durata limitata alla risoluzione dell'evento correlato all'aumentato rischio di TEV. Vedi tabella 2 |
| | | MMG | Ricetta SSN | Farmacie al pubblico | |
| 2. USI OFF LABEL PREVISTI L.648/96 (vedi tabella 3) solo EBPM | | | | | |
| Trattamento del tromboembolismo nella sospensione degli anti-vitamina K per le manovre chirurgiche e/o invasive (bridge therapy_terapia ponte) | Si Legge 648/96 | Specialista | Modulo interno | DD | Durata del Trattamento: max 10-12 giorni. E' necessario ottenere il consenso informato del paziente. Criteri di inclusione: pazienti a rischio basso, moderato ed elevato di tromboembolismo; pazienti portatori di valvole meccaniche con INR <1,5. Criteri di esclusione: pazienti sottoposti a procedure con minimo rischio di sanguinamento (procedure dermatologiche minori come escissione di tumori basali e squamosi, cheratosi attiniche e nevi, cataratta con anestesia topica non retrobulbare, avulsioni dentarie semplici, igiene dentaria, biopsie ossee. |
| | | MMG | Ricetta Bianca o Ricetta SSN | DD (indicare su ricetta "legge 648/96") o DPC* | |
| Profilassi a lungo termine del paziente oncologico ambulatoriale ad alto rischio di TEV (KHORANA+ 3) | Si Legge 648/96 | Specialista (Oncologo/Ematologo) | Modulo interno | DD | Uso non previsto da scheda tecnica ma previsto da AIFA per uso consolidato sulla base delle evidenze scientifiche presenti in letteratura. E' necessario ottenere il consenso informato del paziente. |
| | | MMG (su indicazione dell'Oncologo/Ematologo) | Ricetta Bianca o Ricetta SSN | DD (indicare su ricetta "legge 648/96") o DPC* | |
| Profilassi TEV in pazienti in gravidanza e puerperio a rischio | Si Legge 648/96 | Specialista Ospedaliero | Modulo interno | DD | Durata del Trattamento: fino a 41 settimane circa (calcolo fatto dalla positivizzazione del test di gravidanza_5 settimane di età gestazionale ed includendo fino a 6 settimane di puerperio). E' necessario ottenere il consenso informato del paziente. Criteri di inclusione: pregresso evento tromboembolico venoso idiopatico o in corso di trattamento con estroprogestinici, indipendentemente dalla presenza di trombofilia congenita o acquisita (profilassi); pregressi aborti ricorrenti altrimenti non spiegabili (definiti come un numero + 3, o di 2 in presenza di almeno un cariotipo fetale normale) in presenza di documentata trombofilia congenita o acquisita (profilassi); una o più morti endouterine del feto (MEF), definita come perdita fetale occorsa dalla 20a settimana di gestazione di un feto morfologicamente normale (profilassi); precedente preclampsia severa, ritardo di crescita intrauterino e distacco di placenta normalmente inserita sine causa (profilassi); valvole cardiache meccaniche: dalla positivizzazione del test di gravidanza fino alla fine del primo trimestre (10-14 sett circa) e dalla 34 settimana fino al parto. Dalla 14 alla 34 settimana secondo giudizio del clinico e dopo condivisione con la paziente (trattamento). Pazienti gravide con deficienza congenita di fattori della coagulazione in omozigosi o doppia eterozigosi; pazienti gravide con sindromi da anticorpi antifosfolipidi. Criteri di esclusione: aneuploidia fetale in gravidanze pregresse; malformazioni e/o aneuploidia fetale nella gravidanza in corso; cariotipo parentale anomalo; piastrinopenia (<50,000/ microl); diatesi emorragiche note; allergie alle EPBM. |
| 3. MALATTIE RARE | | | | | |
| Profilassi TEV in pazienti gravide con trombofilia maggiore (con esenzione di malattia rara) | Si (DGR 685/14) | Specialista | - | DD | Richiesta effettuata solo attraverso il portale malattie rare |
| 4. USI OFF-LABEL | | | | | |
| Profilassi TEV in pazienti con trattamento FIVET (fecondazione assistita) | No (off label a carico del pz) | Specialista o MMG | Ricetta Bianca con dicitura: farmaco non rimborsato SSN | Farmacie al pubblico | Uso non previsto da scheda tecnica. E' necessario ottenere il consenso informato del paziente. |
| Trattamento cronico del paziente con fibrillazione atriale | No (off label a carico del pz) | Specialista o MMG | Ricetta Bianca con dicitura: farmaco non rimborsato SSN | Farmacie al pubblico | Uso non previsto da scheda tecnica. E' necessario ottenere il consenso informato del paziente. E' consigliata la rivalutazione specialistica per il passaggio a warfarin o NAO |

* quando la struttura ospedaliera pubblica erogante non è facilmente raggiungibile;

** fondaparinux solo in DD oppure DPC

Tabella 2: Indicazioni, dosaggi e durata per FPX, EBPM nella profilassi e trattamento del TEV

| Principio Attivo | Fondaparinux§ | | Nadroparina | | Enoxaparina | | Dalteparina | Reviparina | Parnaparina | Bemiparina |
|------------------------------------|--------------------------------|--|------------------------|--|------------------------|--|--|--|---|------------|
| | Arixtra® | Seleparina® | Seleddie® | Clexane® | Clexane T® | Fragmin® | Clivarina® | Fluxum® | Ivor® | |
| Profilassi TEV | | | | | | | | | | |
| unica somministrazione giornaliera | 1,5/ 2,5 mg | 2.850 UI Chir.gen; UI/pro Kg in Chir.ortop. | | Pz chirurgico: 2.000 UI nel rischio TE moderato; rischio TE alto e in pz medico: 4.000 UI | | 3.200 UI Chir.gen 4.250 UI Chir.ortop. | 1.750 UI Chir.gen 4.200 UI Chir.ortop. | 3.200 UI Chir.gen 4.250 UI Chir.ortop. | 2.500 UI Chir.gen 3.500 UI Chir.ortop. | |
| Profilassi in chirurgia ortopedica | 9-33 gg | 10-35 gg | - | 7-35 gg | - | 5-35 gg | 10 gg | 10 gg | 7-10 gg | |
| Profilassi in chirurgia generale | 5-9 gg | 7-28 gg | - | 7-28 gg | - | 5 gg | 7-10 gg | 7 gg | 7-10 gg | |
| Profilassi in paziente medico | 6-14 gg | - | - | 6-14 gg | - | - | - | - | - | |
| Trattamento TEV/TVS | | | | | | | | | | |
| Principio Attivo | Fondaparinux§ | Nadroparina | | Enoxaparina | | Dalteparina | Reviparina | Parnaparina | Bemiparina | |
| Nome Commerciale | Arixtra® | Seleparina® | Seleddie® | Clexane® | Clexane T® | Fragmin® | Clivarina® | Fluxum® | Ivor® | |
| n° somministrazioni/die | monosom giornaliera | b.i.d. | monosom giornaliera | b.i.d. o monosom giornaliera | monosom giornaliera | monosom giornaliera | b.i.d. | b.i.d. | monosom giornaliera | |
| Dose Giornaliera | 5/7,5/10 mg TVS: 1,5/2,5 mg | UI pro Kg | UI pro Kg | UI pro Kg | UI pro Kg | UI pro Kg | UI pro Kg | 4.250 UI 6.400 UI 8.500 UI | 5.000 UI 7.500 UI 10.000 UI | |
| Trattamento TVP | 7-10 gg | 10 gg | 10 gg | - | 10 gg | 5 gg | 5-10 gg | 7-30 gg | 5-9 gg | |
| Trattamento EP | 7-10 gg | - | - | - | 10 gg | - | X | - | X | |
| Trattamento TVS isolata | 30-45 gg | - | - | - | - | - | - | - | - | |

Leggenda

us: unica somministrazione

EP: embolia polmonare

TVP trombosi venosi profonda

TVS trombosi venosa superficiale

X: l'indicazione di reviparina e bemiparina è: trattamento TVP con o senza EP.

TE:tromboembolico

§ tutte le formulazioni di fondaparinux sono rimborsabili unicamente tramite DD oppure DPC

Tabella 3: Eparine e dosaggi previsti per gli usi L.648/96

| 3A. Bridging Therapy | | | | | | |
|---|----------------------|-------------|-----------------|-------------|------------|-------------|
| Dosaggio giornaliero per via sc per il bridging da TAO a EBPM per pazienti con rischio basso e moderato di tromboembolismo | | | | | | |
| Dosaggio giornaliero | Nadroparina | Enoxaparina | Reviparina | Dalteparina | Bemiparina | Parnaparina |
| | 2850-3800-5700 U/die | 4000 U/die | 1750-4200 U/die | 5000 U/die | 3500 U/die | 4250 U/die |

| Dosaggio giornaliero per via sc per il bridging da TAO a EBPM a dosi intorno al 70% di quelle terapeutiche per pazienti con rischio elevato | | | | | | |
|--|-----------------------------|------------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| Dosaggio giornaliero per peso corporeo | Nadroparina | Enoxaparina | Dalteparina | Reviparina | Parnaparina | Bemiparina |
| < 50 kg | 2850 U x 2 = 0.3 cc x 2/die | 2000 U x 2 = 0.2 cc x 2/die | ----- | ----- | 3200 U x 2/die | 3500 U x 1/die |
| 50-69 kg | 3800 U x 2 = 0.4 cc x 2/die | 4000 U x 2 = 0.4 cc x 2/die | 7500 U x 1/die | 4200 U x 2/die | 4250 U x 2/die | ----- |
| 70-89 kg | 5700 U x 2 = 0.6 cc x 2/die | 6000 U x 2 = 0.6 cc x 2/die | 10000 U x 1/die | ----- | 6400 U x 2/die | ----- |
| 90-110 kg | 7600 U x 2 = 0.8 cc x 2/die | 8000 U x 2 = 0.8 cc x 2/die | 12500 U x 1/die | 6300 U x 2/die | ----- | 7500 U x 1/die |
| > 110 kg | 9500 U x 2 = 1.0 cc x 2/die | 10000 U x 2 = 1.0 cc x 2/die | 15000 U x 1/die | 6300 U x 2/die | ----- | ----- |

| 3B. Dosaggio giornaliero per via sc di ebpm per la profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio | | | |
|--|-----------------|---|-----------------|
| Principio Attivo | Enoxaparina | Nadroparina | Dalteparina |
| PROFILASSI | 4000 U/die | 2850 U/die (fino a 70 kg); 3800 U/die (>70 kg) | 5000 U/die |
| TRATTAMENTO | 100 U/kg/12 ore | 180 U/kg/24 ore | 200 U/kg/24 ore |



MODULO DI CONSENSO INFORMATO ALLA TERAPIA

Io sottoscritto/a, (nome del paziente in stampatello)

COGNOME _____ NOME _____

CODICE FISCALE _____

sono stato informato/a durante la visita con il Dr/Prof. _____

che il farmaco _____,

consigliatomi per il trattamento della condizione morbosa di cui sono affetto
(_____) viene impiegato per una indicazione terapeutica

diversa da quella autorizzata ("off label") in quanto il medico ritiene che sia il farmaco più idoneo alla mia condizione clinica, secondo le attuali evidenze scientifiche (L. 648/96), e a tale proposito il medico si assume la responsabilità della terapia.

Mi sono state fornite notizie comprensibili sull'azione del farmaco, sui suoi possibili effetti collaterali, nonché sulla necessità di controlli clinici e di laboratorio necessari per monitorarli.

Avendo ricevuto le informazioni di cui sopra, acconsento volontariamente ad assumere tale terapia.

Qualora avessi necessità di ulteriori informazioni riguardanti il farmaco, o in caso di necessità, potrò contattare:

il Dr.(Prof) _____
ai recapiti indicati in calce.

_____ in data ____/____/_____
(luogo)

(firma del paziente)

(nome del medico specialista in stampatello)

(Timbro e firma del medico specialista)

OBBLIGO DI VACCINAZIONE PER I SANITARI?

Dott. A. Donzelli

**Consiglio direttivo
e Comitato
scientifico**

Fondazione

**Allineare Sanità e
Salute**

Sul n. 2/2017 di *InfoFarma* l'Editoriale di M. Valsecchi poneva il problema dell'obbligo vaccinale per gli operatori sanitari, concludendo, con Stuart Mill, che "Il solo aspetto della propria condotta di cui ciascuno deve render conto alla società è quello riguardante gli altri..."

La costrizione per chi non si adegua ... è giustificabile solo per la sicurezza altrui". Dato che un operatore sanitario può essere contagiato e a sua volta contagiare per forme pericolose, ha l'obbligo morale di non recare danno agli assistiti, e la struttura sanitaria ha l'obbligo ulteriore di "garantire la sicurezza degli utenti..."

Concordo sul fatto che quanto sostiene Stuart Mill, ripreso da Valsecchi, sia una **condizione necessaria**. Per tale motivo la vaccinazione antitetanica, utile alla protezione individuale del vaccinato, ma non dei soggetti da lui assistiti, non rispetterebbe il requisito per l'obbligo.

Lo stesso dovrebbe dirsi per il vaccino antidifterico, perché si tratta di un tossoide, che protegge il contagiato dalla malattia, ma non evita il contagio, né la sua possibile trasmissione. Una discussione scientifica senza censure andrebbe fatta anche per altri vaccini previsti dal PPNV: ad es. l'antipertosse riduce l'espressione e la gravità della malattia, ma non evita il contagio nel vaccinato né la possibile trasmissione del germe; potrebbe anzi addirittura favorirla inibendo i sintomi che farebbero stare il sanitario alla larga da chi potrebbe infettare.^a

Ritengo tuttavia il requisito posto da Mill non possa essere **condizione sufficiente**. Ne manca almeno un altro, che dovrebbe guidare ogni intervento di sanità pubblica: le prove di efficacia dell'intervento ai fini del risultato prefissato^b: non recare danno ad altri, o meglio, avere (per gli altri) un rapporto rischi-benefici, cioè un risultato netto nel tempo, chiaramente favorevole.

C'è ad oggi questa prova, ad es., per la vaccinazione antinfluenzale? Non sembra, a giudicare dalle revisioni sistematiche Cochrane.

Per adulti (16-65 anni) in generale tale beneficio netto è discutibile, dato che secondo l'ultima revisione sul tema² occorrono 40 (IC 95% 26-128) o 71 (IC 95% 64-80) inoculazioni di vaccino per prevenire rispettivamente 1 sindrome influenzale o 1 influenza accertata.

Informando in modo corretto gli adulti sui termini dello *scambio* (oggi molti ritengono di sostituire *una* vaccinazione con *una* influenza), c'è da chiedersi quanti vorrebbero il vaccino. Per i sanitari a contatto con pazienti fragili vale ovviamente anche l'argomento di evitare possibili danni ad assistiti, ma anche in questo caso le prove non sono dirimenti.

La revisione Cochrane degli studi randomizzati controllati (RCT) con vaccinazione dei sanitari che operano in lungodegenze per anziani³ (categoria molto vulnerabile a danni da influenza), pur mostrando una tendenza più favorevole rispetto alla precedente edizione, conclude così: "L'offerta di vaccinazione antinfluenzale a sanitari che assistono anziani in lungodegenze può avere effetto piccolo o nullo sull'influenza confermata in laboratorio (prove di bassa qualità).

I programmi vaccinali per questi operatori probabilmente hanno un piccolo effetto sulle infezioni del tratto respiratorio inferiore (prove di qualità moderata), ma possono avere effetto piccolo o nullo sui ricoveri ospedalieri. Non è chiaro l'effetto sulla mortalità respiratoria o totale (prove di qualità molto bassa)".

Si può osservare che l'*offerta* di vaccinazione ha generato tassi di copertura vaccinale nei bracci d'intervento inferiori a quanto avrebbe ottenuto un *obbligo* a vaccinarsi (performance bias, che riduce gli effetti rilevati).

Tuttavia possono agire in direzione opposta limiti metodologici, come il mascheramento dell'allocazione e la cecità definiti entrambi *poco chiari* nei pochi RCT disponibili su questi lavoratori: è documentato che questi limiti comportano un'esagerazione sistematica dei benefici dell'intervento⁴.

Un argomento da considerare è il risparmio in giornate lavorative che si perderebbero per malattia, particolarmente importante per operatori sanitari che potrebbero sguarnire servizi essenziali.

I risultati (molto eterogenei) dei 4 RCT sul tema, metanalizzati nella revisione Cochrane su soggetti di 16-65 anni, non sono eclatanti: la vaccinazione farebbe in media risparmiare circa il 4% di una giornata lavorativa². Se questa fosse di 8 ore, si tratterebbe di meno di 20'.

Tale risparmio, su base annua, si concentrerebbe nelle 6-8 settimane di circolazione del virus influenzale in un territorio, ma anche così è improbabile che faccia grande differenza per l'organizzazione disporre di 20' in più per operatore vaccinato (da cui detrarre il tempo di servizio, modesto in un ospedale, impiegato per spostarsi dalla propria sede operativa al punto di vaccinazione, oltre a eventuale attesa e al tempo di inoculazione).

In base a prove nell'insieme lacunose, non sembra ad oggi giustificabile un intervento coercitivo su larga scala, oltretutto da ripetere ogni anno (a differenza di quanto occorrerebbe, ad es., per una vaccinazione come l'antimorbillosa, che conferisce una protezione prolungata, benché non permanente⁵).

Sarebbe tuttavia una buona occasione per disegnare in modo appropriato qualche ampio RCT in doppio cieco, da attuare con ricercatori indipendenti in strutture sanitarie per anziani, ma anche nel setting di qualche ospedale, e in quello della Medicina Generale, con randomizzazione di un numero sufficiente di MMG, per acquisire prove chiare sull'efficacia di una vaccinazione degli operatori sanitari (sia contro l'influenza, sia per altre patologie contagiose, con priorità per la vaccinazione antimorbillo), per quantificare l'entità dell'effetto, e stabilire con cura i

benefici ottenuti, i possibili rischi e i costi, in modo da poter decidere conseguenti interventi di sanità pubblica in base a informazioni valide.

Nell'attesa dei risultati di tali RCT, si potrebbero intanto disseminare i forti messaggi di:

- ◆ lavare le mani spesso, strofinando bene le dita sotto acqua corrente, atto che previene la diffusione di tutte le infezioni respiratorie⁶
- ◆ evitare l'uso improprio di antipiretici per infezioni banali. La febbre è uno dei più efficaci meccanismi di difesa contro i patogeni. Un aumento di temperatura da 37 a 38° C può ridurre la moltiplicazione dei virus di oltre 90%, e per la maggior parte di loro un ulteriore aumento arresta la moltiplicazione. La soppressione della febbre facilita la trasmissione di comuni infezioni (anche da parte dei sanitari!): ad es. si è calcolato che nell'influenza stagionale possa aumentare del 5% i casi di malattia e le morti nella popolazione⁷.
 - a. Il tema sarà affrontato con ampia documentazione in una monografia di prossima pubblicazione.
 - b. Due padri dell'EBM ricordano tre celebri esempi di trattamenti¹ di cui si considerava "ovvio" il beneficio, in base a ragionamenti fisiopatologici o ai risultati di studi osservazionali, prima che le attese fossero smentite, quando i trattamenti sono stati testati in studi di disegno valido. Esempi simili si potrebbero moltiplicare.

Riferimenti Bibliografici

1. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *Lancet* 2017;390:415-23.
2. Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary LA, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 3. Art. No.: CD001269.
3. Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 6. Art. No.: CD005187.
4. Savovic J, Jones HE, Altman DG, et al. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from RCTs. *Ann Intern Med* 2012;157:429-38.
5. Smetana J, Chlibek R, Hanovcova I, et al. Decreasing Seroprevalence of Measles Antibodies after Vaccination - Possible Gap in Measles Protection in Adults in the Czech Republic. *PLoS One* 2017;12:e0170257.
6. Jefferson T, Foxlee R, Del Mar C, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: *Cochrane Systematic Review*. *BMJ* 2009;339:b3675.
7. Earn DJD, et al Paul W. Andrews PW, Bolker BM. Population-level effects of suppressing fever. *Proc Biol Sci* 2014;281:20132570.

FINGOLIMOD: CONTROINDICAZIONI IN PAZIENTI AFFETTI DA PATOLOGIE CARDIACHE

P. Maimone L04AA27 Immunosoppressori selettivi

Farmacista **GILENYA® Novartis Farma Spa**

Verona **Classe A RRL PHT (esclusivamente in distribuzione
diretta nella Regione Veneto)**

Farmaco sottoposto a Registro di Monitoraggio AIFA

Lo scorso Novembre 2017, l' **AIFA in accordo con l' EMA** attraverso una **Nota Informativa Importante agli Operatori sanitari**, ha comunicato **che l'utilizzo del fingolimod (Gilenya®) è ora controindicato per quei pazienti con pregressi disturbi cardiaci.**

Il rischio di gravi disturbi del ritmo cardiaco, compresa l'aritmia ventricolare polimorfica (PVA) era stato già descritto nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) ancora nel 2013.

Attualmente il suo uso è controindicato in alcune categorie di pazienti a rischio.

Fingolimod* è un modulatore del recettore per la sfingosina-1-fosfato (S1P) approvato in monoterapia come trattamento modificante la malattia (Disease Modifying Therapy, DMT) nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività in pazienti adulti con:

◆ *malattia ad elevata attività nonostante un ciclo terapeutico completo ed adeguato con almeno un trattamento modificante la malattia (Disease Modifying Therapy, DMT)*

◆ *sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente.*

*Si ricorda agli operatori sanitari che **fingolimod è ora controindicato in:***

◆ Pazienti con infarto del miocardio, angina pectoris instabile, ictus, attacco ischemico transitorio, insufficienza cardiaca scompensata (che richiede un trattamento ospedaliero) o insufficienza cardiaca di classe III/IV secondo la classificazione New York Heart Association (NYHA) nei precedenti 6 mesi.

◆ Pazienti con gravi aritmie cardiache che richiedono un trattamento con medicinali antiaritmici di classe Ia (es.: chinidina, procainamide, disopiramide) e classe III (bloccanti del canale del potassio, es.: amiodarone, sotalolo, ibutilide, dofetilide).

◆ Pazienti con blocco atrio-ventricolare (AV) di secondo grado tipo Mobitz II o con blocco AV di terzo grado o con sindrome del nodo del seno, se non sono portatori di un pacemaker.

◆ Pazienti con un intervallo QTc basale ≥ 500 millisecondi.

Nel corso degli anni sono state varie le comunicazioni relative al profilo di sicurezza del fingolimod (vedi tabella 1).

Per minimizzare il rischio di eventi avversi, **sono state aggiornate le avvertenze e le precauzioni d'uso** anche in relazione all'effetto immunosoppressivo del farmaco, la cui conseguenza è l'instaurarsi di gravi infezioni opportunistiche e cancro.

Tabella 1 Riepilogo Azioni Regolatorie relative alla sicurezza di Fingolimod

| ANNO | AGENZIA REGOLATORIA | ALERT | AZIONI |
|---------------|---------------------|---|---|
| Gennaio 2012 | EMA/AIFA | Eventi avversi cardiovascolari Inizio Revisione fingolimod | Raccomandazioni e intensificazione monitoraggio alla prima dose. |
| Aprile 2012 | EMA/AIFA | Eventi avversi cardiovascolari Fine revisione fingolimod | <i>Controindicazioni</i> in pazienti con patologia cardiovascolare (Blocco atrioventricolare/ seno-atriale, prolungamento del QTc \geq 470 milli secondi; bradicardia sintomatica, sincope ricorrente, cardiopatia ischemica, infarto, insufficienza cardiaca congestizia, arresto cardiaco, ipertensione non controllata, o grave apnea notturna) e cerebrovascolare o se assumono farmaci antiaritmici o per abbassare la frequenza cardiaca. |
| Gennaio 2013 | EMA/AIFA | Eventi avversi cardiovascolari (bradiaritmia) | Istruzione sulla ripetizione delle procedure di monitoraggio dopo la prima dose (soprattutto per pazienti che sospendono il trattamento o richiedono un intervento farmacologico per la bradiaritmia) |
| Novembre 2013 | EMA/AIFA | Episodi fatali di sindrome emofagocitica | Raccomandazioni, diagnosi precoce e trattamento tempestivo |
| Aprile 2015 | EMA/AIFA | Primo caso di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) | Informazione sul possibile rischio di insorgenza di PML; invito alla segnalazione |
| Dicembre 2015 | EMA | Rischio immunosoppressivo casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) e carcinoma basocellulare (BCC) | Raccomandazione, monitoraggio (risonanza magnetica); controindicato in pz con BCC |
| Gennaio 2016 | EMA/AIFA | Rischio immunosoppressivo: leucoencefalopatia multifocale progressiva(PML), carcinoma basocellulare(BCC), altre infezioni opportunistiche, linfoma. | Raccomandazione, monitoraggio (emocromo), diagnosi ed eventuale sospensione del trattamento |
| Novembre 2017 | EMA/AIFA | Eventi avversi cardiovascolari: gravi disturbi del ritmo cardiaco, aritmia ventricolare polimorfica (PVA) | <i>Rafforzamento delle avvertenze</i> <i>Controindicazioni</i> in pazienti con infarto, angina instabile, ictus, attacco ischemico, insufficienza cardiaca di classe III/IV; con gravi aritmie che richiedono un trattamento con farmaci antiaritmici; pazienti con blocco atrioventricolare/ seno-atriale; pazienti con intervallo QTc basale \geq 500 milli secondi. |

* **Autorizzazione all'immissione in commercio anno 2011**

Riferimenti Bibliografici

1. Nota Informativa Importante Gylenia_AIFA in http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Gilenya-DHPC_06.11.2017.pdf
2. Comunicato Stampa EMA su Gilenya (fingolimod) (20/01/2012) in http://www.aifa.gov.it/search/luceneapi_node/fingolimod
3. Nota Informativa Importante su Gilenya (fingolimod) (30/01/2012) in http://www.aifa.gov.it/search/luceneapi_node/fingolimod
4. Comunicato Stampa EMA su Gilenya (fingolimod) (20/04/2012) in http://www.aifa.gov.it/search/luceneapi_node/fingolimod
5. Nota Informativa Importante su Gilenya (fingolimod) (30/04/2012) in http://www.aifa.gov.it/search/luceneapi_node/fingolimod
6. Nota Informativa Importante su Gilenya (fingolimod) (11/01/2013) in http://www.aifa.gov.it/search/luceneapi_node/fingolimod
7. Nota Informativa Importante su Gilenya (fingolimod) (11/11/2013) in http://www.aifa.gov.it/search/luceneapi_node/fingolimod
8. Nota Informativa Importante su Gilenya (fingolimod) (21/04/2015) in http://www.aifa.gov.it/search/luceneapi_node/fingolimod
9. Comunicazione EMA su Gilenya (fingolimod) (18/12/2015) in http://www.aifa.gov.it/search/luceneapi_node/fingolimod
10. Nota Informativa Importante su Gilenya (fingolimod) (07/01/2016) in http://www.aifa.gov.it/search/luceneapi_node/fingolimod

DACLIZUMAB (ZIMBRYTA®): ULTERIORI RESTRIZIONI DI UTILIZZO

**L04AC01 Inibitori dell'interleuchina
Zinbryta®/Biogen Italia srl
Classe A_RRL [(esclusivamente in distribuzione diretta
nella Regione Veneto) centri sclerosi multipla]
Farmaco sottoposto a Monitoraggio AIFA**

Lo scorso Novembre 2017, il **PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)** ha concluso la revisione sulla sicurezza epatica del **daclizumab** (farmaco indicato per il trattamento della sclerosi multipla nelle forme recidivanti) avviata precedentemente.

Attraverso un Comunicato Stampa, l'EMA ha confermato le raccomandazioni già date lo scorso Ottobre 2017; **Daclizumab (Zinbryta®)** in funzione del rischio di danno epatico immuno-mediato imprevedibile e con potenziale esito fatale, *ora deve essere usato solo nei pazienti che hanno avuto una risposta inadeguata ad almeno due terapie che modificano la malattia (DMTs) e non possono essere trattati con altri DMTs.*

L'EMA comunica inoltre che sarà reso disponibile un modulo di consenso per i pazienti per avere la certezza che abbiano compreso il rischio.

Riferimenti Bibliografici

1. Comunicato stampa EMA_EMA/733064/2017 del 10/11/2017 in: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Zinbryta_EMA_Public_Health_Communication_14.11.2017.pdf
2. Comunicato Stampa EMA_EMA/366148/2017 del 9/06/2017 in: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Zinbryta_EMA_ITA.pdf
3. Comunicato Stampa EMA_EMA/707022/2017 del 27/10/2017 in: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Zinbryta_27.10.2017.pdf

MATERIALE EDUCAZIONALE COME STRUMENTO DI MINIMIZZAZIONE DEL RISCHIO CORRELATO ALL'USO DEL VALPROATO NELLE DONNE IN ETÀ FERTILE

N03AG01 Antiepilettici

Classe A_RR

Tutte le specialità e gli equivalenti

L' AIFA in accordo con le Ditte produttrici di farmaci contenenti valproato, allo scopo di migliorare la consapevolezza dei rischi legati all'uso di valproato in gravidanza, ha concordato la distribuzione di **materiale educativo concepito per aiutare gli Operatori Sanitari a gestire ed a minimizzare i rischi legati all'uso di valproato nelle ragazze e nelle donne in età fertile o durante la gravidanza e per accertarsi che le pazienti, o chi se ne prende cura, abbiano ben compreso e accettino i rischi legati a tale terapia.**

Tale materiale è reperibile e scaricabile al Link: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aggiornamento-degli-strumenti-di-minimizzazione-del-rischio-correlato-all%E2%80%99uso-del-valproato> ed è composto dalle seguenti sezioni:

- ◆ Guida per gli Operatori Sanitari
- ◆ Opuscolo Informativo per le Pazienti
- ◆ Modulo di Accettazione dei Rischi
- ◆ Promemoria per le pazienti

Riferimenti Bibliografici:

1. Aggiornamento degli strumenti di minimizzazione del rischio correlato all'uso del valproato nelle donne in età fertile in <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aggiornamento-degli-strumenti-di-minimizzazione-del-rischio-correlato-all%E2%80%99uso-del-valproato>
2. Riassunto delle caratteristiche del prodotto AIFA in https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-per-principio-attivo?princ_att=Acido%20valproico
3. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Opuscolo_informativo_pazienti_valproato.pdf
4. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Modulo_Acc_Rischi_valproato.pdf
5. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Card_valproato.pdf

REAZIONE AVVERSE CUTANEE GRAVI DA EPOETINE UMANE

B03XA Altri preparati antianemici

Aranesp® (darbepoetina alfa) / Amgen srl

Eprex® (Epoetina alfa) / Janssen cilag spa

Binocrit® (Epoetina alfa) / Sandoz spa

Neorecormon® (Epoetina beta) / Roche Spa

Eporatio® (Epoetina teta) / Teva

Retacrit® (Epoetina zeta) / Hospira Italia

Mircera® (Epoetina beta metossi peg) / Roche spa

Classe A_RNRL (nefrologo, internista, ematologo, oncologo, anestesiolego, emotrasfusionista, pediatra e chirurgo)

PT AIFA

Lo scorso settembre 2017, l'AIFA, in accordo con EMA, attraverso una **Nota Informativa Importante** ha comunicato **delle avvertenze relative a reazioni avverse cutanee gravi da farmaci contenenti Epoetine Umane, emerse da segnalazioni post marketing.**

Tali reazioni comprendevano casi di sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (NET), alcuni dei quali hanno avuto esito fatale. **Le gravi reazioni avverse cutanee sono considerate un effetto di classe per tutte le epoetine.**

Le Eritropoietine sono ormoni prodotte principalmente a livello renale ed in piccola parte anche dal fegato. Il loro compito è quello di regolare l'eritropoiesi, ossia la formazione di globuli rossi da parte del midollo osseo.

Vengono utilizzate per il trattamento dell'anemia associata ad insufficienza renale cronica, dell'anemia grave in pazienti che fanno uso di terapia oncologica soprattutto a base di platino, per procedure di autotrasfusione in interventi di chirurgia, per il trattamento dell'anemia con insufficienza cardiaca e dell'anemia neonatale.

Le reazioni sono state più severe con epoetine a lunga durata d'azione (darbepoetina alfa, metossipolietilenglicole-epoetina beta) includevano casi di **dechallenge** positivo e **rechallenge** positivo. La frequenza di tali gravi reazioni cutanee non può essere calcolata, ma queste si verificano molto raramente.

I pazienti devono essere informati:

quando iniziano il trattamento con una epoetina dei seguenti segni e sintomi di gravi reazioni cutanee quali: eruzione cutanea diffusa con arrossamento e vescicole della pelle e della mucosa orale, degli occhi, del naso, della gola, o della zona genitale che è successiva a sintomi simil influenzali, che includono febbre, stanchezza, dolore muscolare ed articolare. Questo spesso porta a esfoliazione e desquamazione della zona della pelle coinvolta, che appare simile ad una grave ustione.

Si ricorda agli Operatori Sanitari che:

Pazienti che sviluppano questi segni e sintomi devono ricevere istruzioni di contattare immediatamente il medico ed interrompere il trattamento con epoetina.

Se un paziente ha sviluppato reazioni avverse cutanee gravi come la SJS o la NET considerate correlate all'uso di una epoetina, il paziente non deve più assumere epoetina.

E' in fase di aggiornamento sia la Scheda Tecnica (RCP) che il Foglio Illustrativo, di tutti i medicinali contenenti epoetina, inclusi darbepoetina alfa, epoetina alfa, epoetina beta, epoetina teta, epoetina zeta e metossipolietilenglicole-epoetina beta, per includere il rischio di reazioni avverse cutanee gravi.

Riferimenti Bibliografici

1. Nota Informativa Importante_AIFA del 29/09/2017 in http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/final_Epoetins-DHPC_29.09.2017.pdf

2. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) EMA/PRAC/467491/2017 del 20 July 2017 in http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/Other/2017/08/WC500233098.pdf

ACIDO OBETICOLICO: INSUFFICIENZA EPATICA GRAVE

A05AA04 Preparati a base di Acidi Biliari

OCALIVA®/ Intercept Italia srl

Classe H_RRL (gastroenterologo, internista, immunologo)

PT AIFA

Lo scorso 21 Settembre 2017 la Food and Drug Administration (FDA) ha comunicato che l'acido obeticolico (Ocaliva®), se somministrato alla dose errata in pazienti con diminuzioni da moderate a gravi della funzionalità epatica, può portare ad un aumento del rischio di danno epatico e morte. La comunicazione si basava sulla segnalazione di alcuni pazienti che avevano ricevuto una dose eccessiva rispetto a quella raccomandata. Ocaliva® può indurre danno epatico anche in pazienti con compromissione epatica lieve che stanno assumendo la dose corretta.

Ocaliva®, è usato per trattare una malattia epatica cronica rara conosciuta come colangite biliare primitiva (PBC). Essa causa infiammazione con conseguente danneggiamento e distruzione dei dotti biliari a livello epatico. L'accumulo di bile danneggia il fegato causandone l'alterazione della sua funzionalità.

Il farmaco è entrato in commercio in Italia ad Ottobre 2017.

Sono stati identificati dal FAERS (Adverse Event Reporting System) 19 casi di morte, e per 8 sono state fornite informazioni sulla causa della morte del paziente. In 7 casi che la causa fatale era dovuta ad un peggioramento della malattia da PBC, e nell'altro caso a malattia cardiovascolare.

I 7 pazienti con funzionalità epatica ridotta, da moderata a severa, avevano ricevuto 5 mg di Ocaliva® al giorno, invece di una dose non superiore a 10 mg due volte alla settimana come raccomandato nelle informazioni delle caratteristiche del prodotto.

Si ricorda pertanto agli Operatori Sanitari:

- ◆ di determinare la funzione epatica di base del paziente prima di iniziare Ocaliva®.
- ◆ I pazienti con compromissione epatica da moderata a severa (Child-Pugh B e C) devono essere trattati al dosaggio approvato di 5 mg una volta alla settimana, anziché al dosaggio giornaliero da 5 mg utilizzato per altri pazienti affetti da PBC e, se necessario, possono aumentare il dosaggio fino alla dose massima approvata di 10 mg due volte a settimana.
- ◆ Gli operatori sanitari dovrebbero monitorare frequentemente i pazienti relativamente alla progressione della malattia, riducendo la frequenza di somministrazione a una o due volte alla settimana per i pazienti che presentano moderata o grave compromissione epatica.
- ◆ Monitorare frequentemente il danno epatico con indagini clinico-diagnostiche
- ◆ Se si sospetta una lesione epatica, interrompere Ocaliva®; dopo stabilizzazione del paziente valutare i benefici rispetto ai rischi, per decidere se riprendere il trattamento.
- ◆ Educare i pazienti sui sintomi correlati al danno epatico

Si ricorda inoltre sia ai pazienti che agli Operatori Sanitari di:

- ◆ Monitorare attentamente l'instaurarsi di uno dei seguenti sintomi che possono essere segni di danno epatico: elevata stanchezza, diarrea, perdita di peso, dolore addominale, diminuzione dell'appetito, nausea e vomito, cambiamento nel comportamento o confusione, ansia o disagio, gonfiore addominale, occhi o pelle gialli, feci sanguinolente.

Riferimenti Bibliografici

1. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about serious liver injury with Ocaliva (obeticholic acid) for rare chronic liver disease in <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm576656.htm>
2. Riassunto delle caratteristiche del prodotto AIFA in https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004309_045222_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113

FEBUXOSTAT: RISCHIO DI EVENTI CARDIOVASCOLARI

M04AA03 Preparati Inibenti la formazione di Acido Urico

ADENURIC® / Menarini

Classe A_RR Nota AIFA 91

La Food and Drug Administration (FDA) lo scorso 15 Novembre 2017, ha comunicato i risultati preliminari di uno studio clinico sulla sicurezza di Febuxostat; il cui utilizzo sembra essere associato un aumento del rischio di morte cardiovascolare rispetto ad allopurinolo, utilizzato sempre per la stessa indicazione.

La FDA non appena riceverà i risultati finali dal produttore (Takeda Farmaceutici) condurrà una revisione completa sul farmaco, modificandone le informazioni relative alla sicurezza.

Febuxostat è approvato in Italia per il trattamento dell'iperuricemia cronica con deposito di urato e per la prevenzione e il trattamento dell'iperuricemia in pazienti adulti sottoposti a chemioterapia per neoplasie ematologiche maligne con rischio di Sindrome da Lisi Tumorale (TLS) da intermedio ad alto (quest'ultima indicazione non è rimborsata dal SSN)

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto contiene già un avvertimento ed una precauzione sugli eventi cardiovascolari desunti dagli studi clinici condotti prima dell'approvazione; i risultati hanno mostrato un più alto tasso di eventi cardiovascolari nei pazienti trattati con febuxostat rispetto ad allopurinolo.

Tali eventi includevano: infarti, ictus e morte cardiaca.

A conferma di quanto già osservato, era stato richiesto alla Ditta un ulteriore studio sulla sicurezza. Lo studio è stato condotto su oltre 6.000 pazienti con gotta trattata con febuxostat oppure allopurinolo.

L'end point primario era un outcome composito che comprendeva i seguenti eventi: morte cardiaca, infarto non fatale, ictus non fatale ed angina instabile che richiedeva un intervento urgente di rivascolarizzazione.

I risultati preliminari mostrano che, in generale, febuxostat non ha aumentato il rischio complessivo di questi eventi rispetto ad allopurinolo. Tuttavia, quando i risultati sono stati valutati separatamente, febuxostat ha mostrato un aumento del rischio di morte cardiovascolare e di morte per tutte le cause.

Si ricorda pertanto agli Operatori Sanitari:

◆ di prendere in considerazione queste informazioni sulla sicurezza al momento di decidere se prescrivere o continuare il trattamento con febuxostat.

Riferimenti Bibliografici

1.FDA Drug Safety Communication: FDA to evaluate increased risk of heart-related death and death from all causes with the gout medicine febuxostat (Uloric) in <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm584702.htm>

2.Riassunto delle caratteristiche del prodotto AIFA in https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000734_039538_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113

DALLA LETTERATURA: PREGABALIN NON SICURO (ED INEFFICACE) NEL TRATTAMENTO DELLA SCIATICA

Classe A_RR Nota AIFA 4

Tutte le specialità e gli equivalenti

Un recente studio¹ ha valutato l'efficacia e la sicurezza del pregabalin nel trattamento di alcune forme di dolore neuropatico come la sciatalgia acuta e cronica.

Lo studio "PRECISE", studio randomizzato, in doppio cieco, di confronto verso placebo ha arruolato una popolazione di 209 pazienti con sciatalgia da moderata a severa da circa 3 mesi. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere pregabalin (da 150 mg/die fino a un massimo 600 mg/die) oppure placebo.

L'end point primario era la l'intensità del dolore alla gamba, misurato con una scala di 10 punti, alla 8° ed alla 52° settimana. Una differenza di 1,5 punti della scala era considerata clinicamente significativa.

Dopo 8 settimane, l'intensità del dolore alla gamba era di 3.7 nel gruppo trattato con pregabalin e di 3.1 in quello trattato con placebo. Non sono state evidenziate differenze significative tra i due gruppi né alla 8° né alla 52° settimana.

Dal punto di vista della sicurezza, l'incidenza di reazioni avverse era più alta nel gruppo pregabalin rispetto al gruppo placebo (64,2% vs 42,6%) (p=0.002); tra gli effetti avversi frequenti: vertigini (39,6%), dolore dorsale (17,9%), sudorazione e malessere (8,5% ciascuna), nausea e vomito (6,6%).

Il trattamento con pregabalin non ha ridotto l'intensità del dolore da sciatalgia rispetto al placebo e gli eventi avversi erano significativamente superiori nel gruppo trattato con pregabalin.

Riferimenti Bibliografici

1. Mathieson S. [Trial of Pregabalin for Acute and Chronic Sciatica](#). N Engl J Med 2017; 376:1111-20.
2. Nadine Attal, Michel Barrot . [Is Pregabalin Ineffective in Acute or Chronic Sciatica?](#) N Engl J Med 2017; 376:1169-1170; 23, 2017

G.U. E NORMATIVA REGIONALE DAL 01.10.2017 al 10.12.2017

F. Schievenin
Farmacista
ULSS1
Dolomiti

NORMATIVA NAZIONALE e REGIONALE

Centri regionali autorizzati alla prescrizione di medicinali

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

◆ **Olaratumab (Latruvo®)** indicato in associazione a doxorubicina per il trattamento dei pazienti adulti affetti da sarcoma dei tessuti molli in fase avanzata che non sono candidabili a trattamenti curativi di tipo chirurgico o radioterapico e che non sono stati precedentemente trattati con doxorubicina. **Le UO individuate sono:** AOUI Verona (UOC Oncologia); IOV (UOC Oncologia Medica 1, UOC Oncologia Medica 2).

◆ **Osimertinib (Tagrisso®)** indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione T790M del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR). **Le UO individuate sono** le UOC Oncologia di ULSS 1 Dolomiti (ex ULSS 1 Belluno), ULSS 2 Marca Trevigiana (ex ULSS 9 Treviso), ULSS 3 Serenissima (ex ULSS 12 Venezia), ULSS 5 Polesana (ex ULSS 18 Rovigo); ULSS 8 Berica (ex ULSS 6 Vicenza); Ospedale Sacro Cuore Don Calabria Negrar; AOUI Verona; IOV.

◆ **Tolvaptan (Jinarc®)** indicato per rallentare la progressione dello sviluppo di cisti e dell'insufficienza renale associata al rene policistico autosomico dominante (ADPKD) in adulti con CKD di stadio da 1 a 3 all'inizio del trattamento, con evidenza di malattia in rapida progressione. **Le UO individuate sono tutte le UOC di Nefrologia.**

◆ **Evolocumab (Repatha®) e Alirocumab (Praluent®)** indicati nei pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiarità eterozigote e non familiare) o da dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta – integrazione Centri Autorizzati. **La UOC Cardiologia del PO di Treviso viene sostituita dalla UOC Cardiologia del PO di Conegliano** – ULSS 2 Marca Trevigiana.

◆ **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 radioterapia, e per i quali un'appropriate terapia farmacologica con analoghi

della somatostatina si è dimostrata inefficace nel normalizzare le concentrazioni di IGF-1 o è risultata non tollerata – integrazione Centri Autorizzati. **L'UOC Malattie Endocrine del Ricambio e della Nutrizione del PO di Treviso viene sostituita dalla UOC Medicina Generale 2 del PO di Treviso** (ULSS 2 Marca Trevigiana).

◆ **Obinutuzumab (Gazyvaro®)** indicato in associazione a bendamustina, seguito da Gazyvaro® in mantenimento, nel trattamento di pazienti con linfoma follicolare che non rispondono o che hanno avuto progressione di malattia durante o fino a 6 mesi dopo il trattamento con rituximab o un regime contenente rituximab e **Panobinostat (Farydak®)** indicato in combinazione con bortezomib e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e/o refrattario che hanno ricevuto almeno due precedenti regimi terapeutici comprendenti bortezomib e un agente immunomodulante.

Centri sovraziendali (Ematologia): ULSS 2 Marca Trevigiana (Treviso), ULSS 8 Berica (Vicenza), ULSS 3 Serenissima (Mestre), AO di Padova, AOUI di Verona; **Centri periferici presso UO di Ematologia:** ULSS 1 Dolomiti (Belluno), ULSS 2 Marca Trevigiana (Asolo), ULSS 3 Serenissima (Mirano), ULSS 6 Euganea (Camposampiero), ULSS 5 Polesana (Rovigo); IOV.

Centri periferici presso UO di Oncologia e Medicina, qualora sia operante un Ematologo: ULSS 2 Marca Trevigiana (Oncologia Vittorio Veneto), ULSS 7 Pedemontana (Oncologia Bassano del Grappa, Oncologia Thiene), ULSS 8 Berica (Oncologia Montecchio Maggiore), ULSS 3 Serenissima (Oncologia Chioggia), ULSS 6 Euganea (Oncologia Padova, Oncologia Este), ULSS 9 Scaligera (Medicina Interna/Amb Ematologia Verona, Oncologia Legnago, Oncologia Bussolengo).

◆ **Venetoclax (Venclyxto®)** indicato nel trattamento della leucemia linfatica cronica (CLL) in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53 in pazienti adulti non idonei o che hanno fallito la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B e nel trattamento di pazienti adulti con CLL in assenza della delezione 17p o della mutazione TP53 che hanno fallito la chemioimmunoterapia e la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B.

Centri sovraziendali (Ematologia): ULSS 2 Marca Trevigiana (Treviso), ULSS 8 Berica (Vicenza), ULSS 3 Serenissima (Mestre), AO di Padova, AOUI di Verona.

Centri periferici presso UO di Ematologia: ULSS 1 Dolomiti (Belluno), ULSS 2 Marca Trevigiana (Asolo), ULSS 3 Serenissima (Mirano), ULSS 6 Euganea (Camposampiero), ULSS 5 Polesana (Rovigo); IOV.

◆ **Nusinersen (Spinraza®)** indicato per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale 5q. **Le UO individuate sono** la UO Clinica Neurologica e la UO Clinica Pediatrica dell'AO di Padova.

◆ **Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®)** indicato per il trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) negli adulti. **Le UO individuate sono** le UO definite con decreto n.74 del 22.06.2017 aggiornato dal Decreto n. 134 del 02.11.2017 (cioè quelle già autorizzate alla prescrizione degli altri nuovi farmaci per il trattamento dell'epatite C).

◆ **Eribulina (Halaven®)** per il trattamento di pazienti adulti con liposarcoma inoperabile, sottoposti a precedente terapia contenente antracicline (eccetto se non idonei) per malattia avanzata o metastatica. **Le UO individuate sono** UOC Oncologia Medica AOUI Verona, UOC Oncologia Medica 1 e 2 IOV.

◆ **Eltrombopag (Revolade®)** indicato in pazienti adulti affetti da anemia aplastica acquisita grave (SAA), refrattari a precedente terapia immunosoppressiva o fortemente pretrattati e non eleggibili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Le UO individuate sono le UOC Ematologia di: ULSS 2 Marca Trevigiana (Trevise), ULSS 3 Serenissima (Mestre), ULSS 8 Berica (Vicenza), AO Padova, AOUI Verona.

- Decreto n. 122 del 10.10.2017
- Decreto n. 123 del 10.10.2017
- Decreto n. 124 del 10.10.2017
- Decreto n. 125 del 10.10.2017
- Decreto n. 126 del 10.10.2017
- Decreto n. 131 del 27.10.2017
- Decreto n. 132 del 27.10.2017
- Decreto n. 136 del 15.11.2017
- Decreto n. 137 del 15.11.2017

Determinazione dei limiti di costo 2017 sui farmaci innovativi per le Aziende Sanitarie del Veneto

Il Decreto n. 128 del 17.10.2017 assegna alle Aziende ed Istituti del SSR per l'anno 2017 i **limiti di costo per i farmaci innovativi** (oncologici e non) **oggetto di apposito finanziamento statale** per il concorso al rimborso alle regioni e **aggiorna la programmazione per l'acquisto dei nuovi farmaci per Epatite C relativa al II semestre 2017.**

Per quanto riguarda i limiti di costo per i farmaci innovativi, alle Aziende sarà corrisposto un **finanziamento a copertura dei costi effettivamente sostenuti, in ogni caso non superiore al limite di costo fissato.** Ulteriori costi saranno pertanto a carico dei bilanci aziendali.

I limiti di costo potranno essere successivamente rivisti in caso di aggiornamento da parte di AIFA della lista di farmaci che accedono al fondo, aumento della casistica non preventivata, conclusione di sperimentazioni o di usi compassionevoli dei farmaci oggetto di finanziamento, aggiornamento dei dati di spesa rilevati nel DWH regionale relativi al periodo gennaio-luglio 2017 conseguenti a correzioni dei flussi informativi della farmaceutica (DDF3 e FarOsp).

L'AULSS 9 Scaligera dovrà provvedere all'acquisto dei farmaci innovativi anche per conto delle strutture private accreditate che insistono sul proprio territorio.

I farmaci innovativi, essendo oggetto di un finanziamento dedicato, dovranno essere inseriti nel Flusso F di Mobilità Sanitaria solo ai fini della tracciabilità del paziente, ma dovranno avere l'importo azzerato. Questa disposizione è valida sia per la mobilità intra che extra regionale per i farmaci innovativi; solo per la mobilità intra regionale per i farmaci oncologici innovativi.

Elenco farmaci innovativi: Sovaldi®, Harvoni®, Epclusa®, Zepatier®, Olysio®, Viekirax®, Exviera®, Daklinza®, Kalydeco®, Strimvelis®.

Elenco farmaci oncologici innovativi: Imnovid®, Perjeta®, Abraxane®, Zydelig®, Imbruvica®, Opdivo®, Keytruda®.

-Decreto n. 128 del 17.10.2017

Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica

Il Decreto del Ministero della Salute del 07.09.2017 disciplina l'uso terapeutico (compassionevole) di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica.

Per uso compassionevole si intende la fornitura a titolo gratuito da parte dell'Azienda Farmaceutica di: medicinali non ancora autorizzati, sottoposti a sperimentazione clinica; medicinali provvisti dell'autorizzazione all'immissione in commercio per indicazioni diverse da quelle autorizzate; medicinali autorizzati ma non ancora disponibili sul territorio nazionale.

Per malattia rara si intende malattia la cui prevalenza, intesa come il numero di casi presenti su una data popolazione, non superi la soglia di cinque casi su diecimila persone, e sia inclusa in una delle seguenti liste di riferimento: lista EMA; lista del Centro nazionale malattie rare dell'Istituto superiore sanità.

Per tumori rari si intendono tumori con incidenza inferiore a 6/100.000/anno.

Per azienda farmaceutica si intende azienda produttrice del medicinale, ovvero titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Per programma di uso terapeutico (anche detto expanded access program) **si intende** impiego di medicinali nell'ambito dell'uso compassionevole in più pazienti, sulla base di un protocollo clinico definito e identico per tutti i pazienti.

Per uso terapeutico nominale si intende impiego di medicinali nell'ambito dell'uso compassionevole su base nominale per un singolo paziente, in base alle evidenze scientifiche e non nell'ambito di un protocollo clinico definito;

Per medicinale di terapia avanzata si intende uno qualsiasi dei seguenti medicinali ad uso umano: medicinali di terapia genica; medicinali di terapia cellulare somatica; prodotti di ingegneria tissutale.

Per USMAF-SASN si intendono gli Uffici di sanità marittima, aerea e di frontiera e dei servizi territoriali di assistenza sanitaria al personale navigante del Ministero della salute.

Per reazione avversa si intende la reazione nociva e non voluta conseguente non solo all'uso autorizzato di un medicinale alle normali condizioni di impiego ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio, incluso l'uso improprio e l'abuso del medicinale.

L'uso compassionevole dei medicinali può essere richiesto:

- ◆ dal medico per il singolo paziente non trattato nell'ambito di studi clinici, per uso nominale o nell'ambito di programmi di uso terapeutico;
- ◆ da più medici operanti in diversi centri o da gruppi collaborativi multicentrici;
- ◆ dal medico o da gruppi collaborativi per pazienti che hanno partecipato a una sperimentazione clinica che ha dimostrato un profilo di tollerabilità, sicurezza ed efficacia tali da configurare un'indicazione di continuità terapeutica, anche a conclusione della sperimentazione clinica.

L'uso compassionevole dei medicinali è richiesto dai soggetti sopra indicati all'azienda farmaceutica per il trattamento di pazienti affetti da patologie gravi, malattie rare, tumori rari o in condizioni di malattia che li pongano in pericolo di vita, per i quali non siano disponibili valide alternative terapeutiche o che non possano essere inclusi in una sperimentazione clinica o, ai fini della continuità terapeutica, per pazienti già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica conclusa.

I medicinali devono:

- ◆ essere già oggetto, nella medesima specifica indicazione terapeutica, di studi clinici sperimentali, in corso o conclusi, di fase terza o, in casi particolari di condizioni di malattia che pongano il paziente in pericolo di vita, di studi clinici già conclusi di fase seconda; avere dati disponibili sulle sperimentazioni che siano sufficienti per formulare un favorevole giudizio sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto; essere provvisti di Certificazione di produzione secondo le GMP.

In caso di malattie rare o tumori rari devono essere disponibili studi clinici sperimentali almeno di fase I, già conclusi e che abbiano documentato l'attività e la sicurezza del medicinale, ad una determinata dose e schedula di somministrazione, in indicazioni anche diverse da quella per la quale si richiede l'uso compassionevole.

La richiesta deve essere previamente sottoposta da uno dei medici alla valutazione del competente Comitato Etico corredata da una serie di documenti che sono elencati nel Decreto.

-DGR n. 1073 del 13.07.2017

Distribuzione Per Conto Regione Veneto – individuazione unica Azienda Capofila regionale

Il Decreto n. 13 del 28.11.2017 **incarica**, con decorrenza 01.01.2018, **l'Azienda ULSS n. 3 Serenissima della gestione centralizzata dell'attività di DPC** e aggiorna di conseguenza le linee di indirizzo regionali approvate con decreto 87/2017 (vedi Sintesi Normativa Infofarma 3/2017).

-Decreto n. 139 del 28.11.2017

MYSIMBA® (Bupropione_Naltrexone)

Associazione di Bupropione_Naltrexone

A08AA prodotti anti-obesità con azione a livello centrale

MYSIMBA® 112 CPR RIL.MOD. 8+90 MG

BRUNO FARMACEUTICI SPA

Classe CN

Prezzo al pubblico: 149,99€

Data dell'autorizzazione europea: 26/03/2015

Data AIC: 20/07/2017 GU 190 del 16/08/2017

Indicazioni:

Mysimba è indicato, in aggiunta ad una dieta ipocalorica ed una aumentata attività fisica, per la gestione del peso in pazienti adulti (≥ 18 anni) con un Indice di Massa Corporea (BMI) iniziale:

≥ 30 kg/m² (obesi), o ≥ 27 kg/m² < 30 kg/m² (sovrappeso) in presenza di una o più comorbidità correlate al peso (ad es. diabete di tipo 2, dislipidemia o ipertensione controllata). Il trattamento con Mysimba deve essere interrotto dopo 16 settimane se i pazienti non hanno perso almeno il 5% del loro peso iniziale.¹

Posologia e modalità di somministrazione:

Adulti: All'inizio del trattamento, la dose deve essere incrementata nel modo seguente nel corso di 4 settimane: • prima settimana: una compressa al mattino; • seconda settimana: una compressa al mattino e una compressa la sera; • terza settimana: due compresse al mattino e una compressa la sera; • dalla quarta settimana in poi: due compresse al mattino e due compresse la sera. La dose giornaliera massima raccomandata di Mysimba è due compresse due volte al giorno per una dose totale di 32 mg di naltrexone cloridrato e 360 mg di bupropione cloridrato. La necessità di continuare il trattamento deve essere valutata dopo 16 settimane e rivalutata annualmente.¹

PUNTI CHIAVE

◆ Mysimba è una combinazione di due principi attivi: bupropione e naltrexone già in commercio in Italia singolarmente. Bupropione è indicato per il trattamento di episodi di depressione maggiore (Elontril®) e per la cessazione dell'abitudine al fumo unitamente a un supporto motivazionale in pazienti nicotino-dipendenti (Zyban®).

Il suo meccanismo d'azione riguarda l'inibizione selettiva della ricaptazione neuronale delle catecolamine (noradrenalina e dopamina). Naltrexone, antagonista puro dei recettori degli oppioidi, è indicato come terapia integrativa di prevenzione, nel mantenimento della disintossicazione dagli oppiacei in pazienti ex-tossicodipendenti. (Antaxone®, Narcoral®).

Nalorex®. è inoltre indicato nel programma di trattamento globale per la dipendenza da alcol, al fine di ridurre il rischio di recidiva, di favorire l'astinenza e di ridurre il bisogno di assumere bevande alcoliche durante le fasi iniziali della cura.

◆ Gli esatti effetti neurochimici di soppressione dell'appetito di naltrexone associato a bupropione non sono completamente noti. I dati preclinici suggeriscono che l'associazione dei due farmaci possa avere effetti più che additivi nella regione del nucleo arcuato e dell'area mesolimbica, tali da ridurre l'assunzione di cibo quando somministrati insieme.¹

◆ L'efficacia clinica dell'associazione Naltrexone SR 32mg/ Bupropione SR 360mg (NB32) è stata valutata attraverso 4 studi clinici multicentrici di fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati vs placebo per 56 settimane su pazienti obesi o in sovrappeso (NB-301 COR-I, NB-302 COR-BMOD, NB-303 COR-II, e NB-304 COR-DIABETES).

IL NOSTRO GIUDIZIO

L'associazione di naltrexone e bupropione (Mysimba®) porta a modeste riduzioni di peso nella popolazione obesa o in sovrappeso ma con rischio di eventi avversi potenzialmente gravi. Essendo la popolazione inclusa negli studi registrativi poco rappresentativa della popolazione che potrà accedere al farmaco, l'incidenza di eventi avversi potrebbe essere molto più rilevante sulla popolazione effettivamente trattata.

Nello studio NB-301 è stata valutata anche l'associazione a basso dosaggio Naltrexone SR 16mg/Bupropione SR 360mg (NB16).²⁻⁵

◆ I primi 3 studi avevano un disegno comune con criteri di inclusione che prevedevano l'arruolamento di soggetti adulti, con obesità senza patologie concomitanti e BMI tra 30 e 45 kg/m² e/o soggetti con ipertensione e/o dislipidemia controllate e con BMI tra 27 e 45 kg/m². I pazienti totali randomizzati a ricevere il trattamento sono stati 2.175, mentre coloro che hanno ricevuto placebo sono stati 1.278.

◆ Il quarto studio (NB-304) è stato effettuato su persone affette da diabete mellito di tipo II. In questo caso i criteri di inclusione prevedevano l'arruolamento di pazienti adulti, con BMI ≥ 27 kg/m² e ≤ 45 kg/m², HbA1c tra 7% e 10% e glucosio a digiuno < 270 mg/dL. I pazienti non dovevano essere in terapia con antidiabetici o se lo erano non dovevano aver modificato la dose degli antidiabetici orali (OAD) nei 3 mesi prima della randomizzazione. 335 pazienti hanno ricevuto il farmaco sperimentale, mentre 170 il placebo.

◆ In tutti e quattro gli studi, i risultati considerati fanno riferimento ai dati dei pazienti mITT-LOCF, ovvero partecipanti randomizzati con misura di peso al baseline e una o più misurazioni successive fino all'ultima osservazione effettuata. Tutti i soggetti hanno ricevuto istruzioni sulla dieta da seguire le quali prevedevano una riduzione dell'apporto calorico calcolato rispetto al metabolismo basale o relativo alle diverse fasce di peso.

◆ Sono state date indicazioni sull'attività fisica da eseguire durante lo studio con sessioni informative apposite. L'intervento su dieta e attività fisica imposto dallo studio NB-302 è stato più intensivo rispetto agli altri studi e i pazienti sono stati monitorati con maggior rigore. Nei quattro studi i pazienti arruolati sono stati tra il 30 e il 60% della popolazione inizialmente valutata.

◆ Negli studi NB 301-302-304 sono stati valutati i seguenti endpoint primari: percentuale di perdita di peso rispetto al baseline alla 56esima settimana; proporzione di pazienti con diminuzione del peso $\geq 5\%$ alla 56esima settimana.

Nello studio NB-303 tali endpoint primari sono stati valutati alla 28 settimana e solo come endpoint secondari alla 56esima settimana. La differenza percentuale di peso dal basale alla 56esima settimana nei pazienti trattati con farmaco sperimentale (Mysimba) rispetto a quelli trattati con placebo era compresa tra 4.2% e 5.2% ($p < 0.001$). Lo studio NB-303 aveva gli stessi endpoint alla 28 settimana, i risultati sono comparabili a quelli rilevati alla 56esima (differenza % di peso rispetto al basale tra NB32 e placebo = 4.6%; Nello studio NB-301 la dose inferiore di farmaco sperimentale (Naltrexone SR 16mg/Bupropione SR 360mg) ha portato ad una variazione percentuale rispetto al placebo del 3.7%.

◆ Nei tre studi comuni, la percentuale di pazienti che ha raggiunto una diminuzione di peso $\geq 5\%$ alla 56esima settimana con Mysimba ha oscillato dal 48% (NB-303) al 66,4% (NB-302), nel gruppo di controllo dal 16% (NB-303) al 42.5% (NB-302) $p < 0.001$. Nel caso del gruppo trattato con dosaggio inferiore (NB16) la percentuale è del 39%.

◆ Per quanto riguarda lo studio su pazienti diabetici, la differenza percentuale di peso dal basale alla 56esima settimana tra i due gruppi era del 3.2% ed è statisticamente significativa. La percentuale di pazienti in trattamento che ha raggiunto una diminuzione di peso $\geq 5\%$ alla 56esima settimana è del 44.5% mentre nel braccio di controllo è del 18.9% ($p < 0.001$).

◆ La percentuale di eventi avversi (EA) nel braccio sperimentale è stata di 86.8%, mentre nel controllo di 73.8%. I principali EA che si sono manifestati con incidenza maggiore nel gruppo sperimentale rispetto al controllo sono stati: nausea (31.1% vs 6.7%), mal di testa (18.1% vs 10.5%), stitichezza (19.4% vs 7.2%) e vomito (9.6% vs 2.8%).

Gli eventi avversi gravi riportati nei diversi studi sono stati 51 (2.3%) nella popolazione trattata e 17 (1.3%) nel gruppo placebo. Tra questi si riportano: 1 caso di cellulite nel placebo e 2 nel braccio sperimentale, 1 caso di colecistiti nel placebo e 5 nel braccio sperimentale, 2 infarti del miocardio nel gruppo sperimentale e 1 caso di dolore toracico non cardiaco nel gruppo placebo e 2 nel gruppo sperimentale.

Nei pazienti diabetici la percentuale di eventi avversi è stata del 90.4% nel braccio sperimentale e 85.2% nel placebo.

Gli eventi avversi gravi sono stati 13 (3.9%) e 8 (4.7%) rispettivamente. La percentuale di drop-out per eventi avversi è stata del 23.7% nel gruppo di trattamento e del 12% nel gruppo placebo.

◆ La percentuale di popolazione che ha completato il trattamento nel gruppo placebo è stata del 54.7%, mentre per il gruppo sperimentale del 55%.

◆ I rischi importanti individuati per il farmaco Mysimba nel risk management plan sono: convulsioni, aumento della pressione e della frequenza cardiaca (transitoria), reazioni dermiche simili alla sindrome di Steven-Johnson, sintomi neuropsichiatrici, epatotossicità e disturbi gastrointestinali.

I rischi potenziali segnalati: casi di suicidio in pazienti con depressione, colecistiti e malformazioni congenite. Il piano di farmacovigilanza predisposto dall'EMA ha richiesto, tra altre misure, l'avvio di due studi randomizzati in pazienti obesi con fattori di rischio cardiovascolare o patologia cardiovascolare accertata.

VISTO DAGLI ALTRI

LA REVUE PRESCRIRE⁷

"Un' associazione da scartare": perdita di peso modesta, nessun effetto utile per le complicanze derivate dall'obesità, effetti indesiderati talvolta anche gravi. Il rischio/benefico dell'associazione naltrexone/bupropione non è favorevole.

NICE⁸

L'agenzia inglese non raccomanda l'uso di Mysimba per la gestione del sovrappeso e dell'obesità negli adulti con BMI ≥ 30 kg/m², o da 27 a 30 se il paziente ha uno o più comorbidità correlate al peso. Il comitato ha dichiarato che Mysimba fornisce "un'opzione innovativa dopo che le misure sullo stile di vita hanno fallito, e dove orlistat è l'unica alternativa farmaceutica.

Riferimenti Bibliografici

1. Riassunto Caratteristiche del Prodotto Mysimba, AIFA (aggiornamento 20/10/2017)
2. Greenway FL et al Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010 ;376:595-605
3. Wadden TA et al: Weight Loss With Naltrexone SR/Bupropion SR Combination Therapy as an adjunct to Behavior Modification: The COR-BMOD Trial. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:110-20.
4. Apovian CM et al :A Randomized, Phase 3 Trial of Naltrexone SR/Bupropion SR on Weight and Obesityrelated Risk Factors (COR-II) . *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21:935-43
5. Hollander P et al: Effects of Naltrexone SustainedRelease/Bupropion Sustained-Release Combination Therapy on Body Weight and Glycemic Parameters in Overweight and Obese PatientsWith Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:4022-9
6. Mysimba. European Public Assessment Report (EPAR). (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003687/human_med_001845.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
7. La revue Prescrire • Février 2017 • Tome 37 N° 400 • Page 139
8. National Institute for Health and Care Excellence Page 1 of 14 Appraisal consultation document – Naltrexone–bupropion (prolonged-release) for overweight and obesity Issue date: April 2017

TRUXIMA® (Rituximab biosimilare)**RITUXIMAB**

L01XC02, agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali

TRUXIMA® EV 1FL 500MG/50ML

MUNDIPHARMA PHARMACEUTIC SRL

Classe H, Diagnosi e piano terapeutico

Prezzo ex factory (1 fl 500 mg/ 50 ml) 1.110,17€

Data dell' autorizzazione europea: 17/02/2017

Data AIC 4/07/2017

Indicazioni: Truxima® è indicato negli adulti per le seguenti indicazioni:

◆ **Linfoma non-Hodgkin (LNH)** al III-IV stadio precedentemente non trattati, in associazione con chemioterapia. La terapia di mantenimento con Truxima® è indicata per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare che rispondono a terapia di induzione.

◆ **Linfoma follicolare** in monoterapia in pazienti al III-IV stadio che sono chemioresistenti o che sono alla loro seconda o successiva ricaduta dopo chemioterapia.

◆ **Linfoma non-Hodgkin, CD20 positivo, diffuso a grandi cellule B**, in associazione con chemioterapia CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisolone).

◆ **Leucemia linfatica cronica (LLC):** in associazione con chemioterapia è indicato per il trattamento di pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC) precedentemente non trattata e recidiva/refrattaria. Sono disponibili solo dati limitati sull'efficacia e la sicurezza per pazienti precedentemente trattati con anticorpi monoclonali, incluso Truxima, o per pazienti refrattari a un trattamento precedente con Truxima più chemioterapia.

◆ **Artrite reumatoide:** in associazione con metotrexato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva di grado severo in pazienti adulti che hanno mostrato un' inadeguata risposta o un' intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD), compresi uno o più inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF).

Truxima® ha mostrato di ridurre la percentuale di progressione del danno articolare, come valutato mediante raggi X e di migliorare le funzioni fisiche, quando somministrato in associazione con metotrexato.

◆ **Granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica:** in associazione con glucocorticoidi è indicato per l'induzione della remissione nei pazienti adulti con granulomatosi attiva di grado severo con poliangite (di Wegener) (GPA) e poliangite microscopica (MPA).

Posologia e modalità di somministrazione:

Truxima® deve essere somministrato sotto lo stretto controllo di un operatore sanitario esperto e in un ambiente con immediata disponibilità di apparecchiature per la rianimazione. La premedicazione con un farmaco antipiretico, un antistaminico ed un cortisonico deve sempre essere assunta prima di ogni somministrazione di farmaco.

La dose raccomandata di Truxima in associazione con chemioterapia per il trattamento di induzione in pazienti precedentemente non trattati o ricaduti/refrattari è **di 375 mg/m² di superficie corporea per ciclo, fino a 8 cicli**. Quando Truxima è somministrato in associazione con chemioterapia, si devono applicare le riduzioni standard del dosaggio per i medicinali chemioterapici. La dose raccomandata di Truxima® come **trattamento di mantenimento** in pazienti non trattati che hanno risposto al trattamento di induzione è: **375 mg/m² di superficie corporea una volta ogni due mesi** fino alla progressione della malattia o **per un periodo massimo di due anni**.

Popolazioni speciali

Non è necessaria la modifica del dosaggio in pazienti anziani (di età > 65 anni). La sicurezza e l'efficacia di Truxima® nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non è ancora stata stabilita.

Modalità di somministrazione:

La soluzione di Truxima® preparata deve essere somministrata per infusione endovenosa tramite deflussore dedicato. Non deve essere somministrata come push o bolus endovenoso. I pazienti devono essere attentamente monitorati per l'insorgenza della sindrome da rilascio di citochine.

Ai pazienti che sviluppano reazioni gravi, soprattutto grave dispnea, broncospasmo o ipossia, deve essere immediatamente interrotta l'infusione. Le reazioni correlate all'infusione (infusion-related reactions, IRR) lievi o moderate generalmente rispondono alla riduzione della velocità di infusione. La velocità di infusione iniziale raccomandata è 50 mg/h, può essere aumentata con incrementi di 50 mg/h ogni 30 minuti, fino a un massimo di 400 mg/h. Per i pazienti, affetti da malattie cardiovascolari clinicamente significative, aritmie comprese è sempre necessaria un' infusione lenta¹.

IL NOSTRO GIUDIZIO

Truxima® può rappresentare una valida opzione terapeutica per i pazienti naive che richiedono un trattamento con rituximab.

PUNTI CHIAVE

◆ Rituximab è un anticorpo monoclonale che si lega in modo specifico all'antigene transmembranico CD20, una fosfoproteina non glicosilata, che si trova sui linfociti pre-B e sui linfociti B maturi; il legame del rituximab all'antigene CD20 sui linfociti B induce la morte cellulare per apoptosi.

L'approvazione da parte dell'EMA di rituximab biosimilare Truxima®, come per ogni prodotto biosimilare, è avvenuta dopo la valutazione dei parametri di qualità, efficacia e sicurezza in accordo alle linee guida generali esistenti ed in accordo alle linee guida specifiche sugli anticorpi monoclonali²⁻³.

La valutazione si è basata su un esercizio di comparabilità, in termini di farmacocinetici, di attività biologica, di efficacia, sicurezza, immunogenicità e qualità rispetto all'originator Mabthera® (EU) o Rituxan® (USA). Le evidenze che dimostrano la similarità tra Truxima® e Mabthera® derivano da tre studi controllati randomizzati^{1;4;7;8}. I primi due sono stati condotti in pazienti con artrite reumatoide, il terzo ha coinvolto pazienti con linfoma follicolare avanzato¹⁻⁷.

◆ **Lo studio CT P10 1.1**⁴ è uno studio randomizzato di fase I, della durata di 24 settimane, in pazienti con artrite reumatoide in fase attiva. 154 pazienti adulti di età compresa tra 18-75 anni, che presentavano risposte inadeguate e/o erano intolleranti agli anti TNF alfa, sono stati randomizzati 2:1, a ricevere due cicli di trattamento di Truxima o Mabthera alla dose di 1000 mg, ogni due settimane, in combinazione con metotrexato ed acido folico.

L'**endpoint primario** era dato dalla valutazione dei parametri farmacocinetici dei due prodotti (AUC e C max). **End-points secondari** l'efficacia, la farmacodinamica, parametri aggiuntivi farmacocinetici, l'immunogenicità e la sicurezza. I **risultati** dell'endpoint primario hanno mostrato come Truxima e Mabthera presentavano profili farmacocinetici sovrapponibili, compresi nell'intervallo di bioequivalenza tra l'80% ed il 125%. Per quanto riguarda gli **endpoint secondari**, i risultati di efficacia alla 24^a settimana erano comparabili tra i due gruppi in termini di ACR20*: 63.0% Truxima, 66.7% Mabthera; il profilo farmacodinamico tra i due gruppi era comparabile non si è osservata una riduzione significativa dei livelli di immunoglobuline tra i due gruppi (7.8%).

Gli anticorpi anti farmaco (ADA) sono stati rilevati nel 17,6% dei pazienti in ciascun gruppo alla 24^a settimana.

Dal punto di vista della sicurezza gli eventi avversi totali sono accorsi nel 51% nel gruppo Truxima e nel 74.5% nel gruppo Mabthera. Reazioni avverse gravi nel 4.9% e nel 5.9% rispettivamente. Le reazioni correlate all'infusione nel 16.7% e 19.6%.

Le infezioni correlate all'immunosoppressione erano del 23.5% con Truxima e del 25.5% con Mabthera. I pazienti che hanno abbandonato lo studio per eventi avversi sono stati il 3% e il 2% rispettivamente. Lo studio è stato esteso fino a 72 settimane, per tutti quei pazienti che avevano completato il primo ciclo e che necessitavano di un secondo ciclo, in funzione della riacutizzazione della malattia⁵.

I miglioramenti rispetto al basale per l'endpoint di efficacia DAS28* ESR_CPR, erano sovrapponibili tra i due gruppi per entrambi i cicli di trattamento, invece l'ACR 20 al secondo ciclo era del 69.5% per Truxima e del 39.1% per Mabthera. Tale differenza potrebbe essere dovuta al numero esiguo di pazienti trattati nel secondo ciclo con l'originator.

I risultati dei parametri farmacocinetici e farmacodinamici, del primo studio sono stati confermati a 72 settimane. Invece si osserva un incremento, di tutte gli eventi avversi in entrambi i gruppi di trattamento con il prolungamento del trattamento.

◆ **Studio CT P10 1.3**⁶ è uno studio di estensione in aperto (OLE) con l'obiettivo di confrontare l'efficacia e la sicurezza di Truxima in un gruppo di pazienti che continuava il trattamento con il biosimilare (gruppo di mantenimento) rispetto i pazienti precedentemente trattati con Mabthera che passavano a Truxima (switch). L'endpoint primario di efficacia era simile nei due gruppi. Gli eventi avversi totali sono stati: 23.7%(M); 20.0%(S); quelli gravi 2.6%(M); 5.0%(S).

Reazioni di immunosoppressione: 7.9%(M); 10%(S). Si osserva un incremento nella percentuale di pazienti con reazioni correlate all'infusione, maggiore nel gruppo che cambiava farmaco (switch), 5% rispetto a chi continuava con il biosimilare Truxima 2.6%.

◆ **Lo studio CTP10 3.2**⁷ è uno studio di fase I/III, della durata di 48 settimane con l'obiettivo di valutare il profilo farmacocinetico, l'efficacia a lungo termine, la farmacodinamica, l'immunogenicità e la sicurezza di Truxima versus il biosimilare di riferimento autorizzato in Europa (Mabthera) e negli stati Uniti (Rituxan).

Lo studio non è ancora stato pubblicato⁷. I pazienti con artrite reumatoide, sono stati randomizzati e trattati con il biosimilare Truxima oppure uno dei due originator Rituxan- o Mabthera, alla dose di 1000 mg ogni due settimane (2 cicli), in combinazione con metotrexato. 372 pazienti sono stati randomizzati e 330 hanno completato il secondo ciclo di trattamento.

I **risultati** dell'endpoint primario hanno mostrato come le tre specialità Truxima, Mabthera e Rituxan presentavano profili farmacocinetici sovrapponibili, compresi nell'intervallo di bioequivalenza tra l'80% ed il 125%.

La differenza nei punteggi di efficacia (DAS28 ESR_CPR,) dal basale alla 48^a settimana, erano comparabili tra Truxima ed i due originator Mabthera/Rituxan così come la percentuale di risposte ACR20 tra il gruppo Truxima (81,3%) e quelli combinati dei due originator (79,8%). La percentuale di pazienti con anticorpi anti-farmaco positivi (ADA) nel gruppo Truxima era del 4,9% rispetto al 8,6% di Mabthera e 9,4% per Rituxan.

Dal punto di vista della sicurezza si sono avute 75% di reazioni avverse totali nel gruppo Truxima versus 61,7% nel gruppo Mabthera e nel 63,6 nel gruppo Rituxan; gli eventi avversi gravi erano rispettivamente 8,1%, 3,3% e 9,3% rispettivamente. Le infezioni si sono avute nel 37,9% con Truxima rispetto al 28,3% con Mabthera ed al 35,1% con Rituxan. Le reazioni correlate all'infusione sono state del 20,5%, 21,7% e 7,9% rispettivamente.

◆ **Lo studio CT P10 3.3**^{1,8} è uno studio di fase III, con l'obiettivo di valutare la non inferiorità in termini di efficacia e l'equivalenza farmacocinetica di TRUXIMA rispetto a MABTHERA, quando usato in combinazione con ciclofosfamide, vincristina e prednisone (CVP), in pazienti con linfoma follicolare a stadio avanzato di nuova diagnosi.

Lo studio, ancora in corso, valuta trattamento a lungo termine sulla progressione della malattia e sulla sopravvivenza totale e si concluderà nel 2020.

Leggenda:

*ACR 20 (American College of Rheumatology) il quale è un criterio standard di esito, dicotomico, per misurare l'efficacia dei farmaci o dei trattamenti per l'artrite reumatoide; Una risposta ACR20 viene raggiunta se un paziente riporta un miglioramento del 20% sulla conta del numero di articolazioni dolenti e tumefatte e se riporta un miglioramento del 20% di almeno tre dei seguenti parametri:

la misurazione della VES o della PCR,
 la determinazione della disabilità funzionale mediante l'impiego dell' "Health Assessment Questionnaire" (HAQ, 6-8)
 il rilievo del grado di dolore riferito dal paziente espresso su scala visuo-analogica (VAS dolore)
 il giudizio del medico sul grado complessivo di attività della malattia espresso mediante scala analogica (VAS medico)
 il giudizio del paziente sul grado complessivo di attività della malattia espresso mediante scala analogica (VAS paziente).

*DAS 28_Disease activity score: è un parametro di valutazione per l'attività della malattia; è un punteggio composto derivato da 4 misure, conta numero di articolazioni gonfie (su 28), conta numero di articolazioni fragili (di 28), misura velocità di eritrosedimentazione (ESR) misura proteina C reattiva (CRP). Un DAS28 superiore a 5,1 implica malattia attiva, meno di 3,2 attività a bassa malattia e meno di 2,6 remissione.

ESR_erythrocyte sedimentation rate: la velocità di eritrosedimentazione è un indice dei processi infiammatori.

PCR_protein reactive C: proteina Creattiva è un indice dei processi infiammatori

AUC: area sottesa la curva

Cmax: Concentrazione plasmatica massima

AUCt : area sottesa la curva allo steady state

C-maxSS : concentrazione plasmatica massima allo steady state

VISTO DAGLI ALTRI

HAS FRANCE¹⁰

L' **Agenzia Francese** considera importante il beneficio reale di Truxima® per tutte le indicazioni registrate. In termini di miglioramento del beneficio reale, Truxima ® non apporta nulla di nuovo rispetto al suo originator.

Riferimenti Bibliografici

1. Assessment report EMA/CHMP/75695/2017 in http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004112/WC500222695.pdf
2. GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS_CHMP/437/04 in http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf
3. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues_EMA/CHMP/BWP/247713/2012 in http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/05/WC500127960.pdf
4. Yoo DH et al., [A multicentre randomised controlled trial to compare the pharmacokinetics, efficacy and safety of TRUXIMA and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis](#), Ann Rheum Dis. 2017 Mar;76(3):566-570. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209540
5. Yoo DH et al., [Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Up to Two Courses of the Rituximab Biosimilar TRUXIMA Versus Innovator Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis: Results up to Week 72 of a Phase I Randomized Controlled Trial](#), BioDrugs. 2017 Jun 13. doi: 10.1007/s40259-017-0232-7.
6. Park W et al., [Efficacy and Safety of Switching from Innovator Rituximab to Biosimilar TRUXIMA Compared with Continued Treatment with TRUXIMA: Results of a 56-Week Open-Label Study in Patients with Rheumatoid Arthritis](#), BioDrugs. 2017 Jun 9. doi: 10.1007/s40259-017-0233-6.
7. Suh et al., [Randomised double-blind study shows comparable long-term efficacy and safety between rituximab biosimilar Truxima and innovator Rituximab in patients with reumathoid arthritis: 48 week results](#); SAT0146 Annual European Congress of Rheumatology, 2017
8. Kim WS et al., [Efficacy, pharmacokinetics, and safety of the biosimilar TRUXIMA compared with rituximab in patients with previously untreated advanced-stage follicular lymphoma: a randomised, double-blind, parallel-group, non-inferiority phase 3 trial](#), Lancet Haematol. 2017 Aug;4(8):e362-e373.
9. Fransen J. et al., [The Disease Activity Score and the EULAR response criteria](#); Clin Exp Rheumatol 2005; 23 (Suppl. 39): S93-S99
10. HAS FRANCE TRUXIMA in https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2788606/fr/Truxima

NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET) Dal 16 settembre 2017 al 30 novembre 2017

NET NEL TERRITORIO

| Principio attivo | Specialità/Ditta Prezzo | Indicazioni |
|--|---|---|
| Eliglustat | Cerdelga® - Sanofi 56 cps 84 mg (€ 31.064,00) Classe: A PHT Ricetta: RRL (specialisti dei centri regionali per le malattie rare) | Trattamento a lungo termine di pazienti adulti con malattia di Gaucher di tipo 1 (GD1) che sono metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs), metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) o metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6. |
| Glecaprevir/ Pibrentasvir | Maviret® - Abbvie 84 cpr riv 100+40 mg (€ 23.105,60) Classe: A PHT Ricetta: RNRL (internista, infettivologo, gastroenterologo) Registro AIFA | Trattamento dell' infezione cronica da virus dell' epatite C (HCV) negli adulti. <i>In base all'accordo Regionale vigente, sono esclusi dall'erogazione in DPC tutti i farmaci sottoposti a Registri AIFA. L' erogazione deve avvenire esclusivamente attraverso la distribuzione diretta (Nota regionale n. 516418 del 11.12.2017)</i> |
| Insulina deglutec/Liraglutide | Xultophy® - Novo Nordisk sc 5 penna 100U/ml + 3,6mg/ml (€ 334,81) Classe: A PHT PT AIFA Ricetta: RRL (internista, endocrinologo, geriatra) Il PT AIFA deve essere redatto dalle strutture diabetologiche | Trattamento di adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico in associazione con medicinali ipoglicemizzanti orali quando questi in monoterapia o in associazione con agonisti del recettore del GLP 1 o con insulina basale non permettano un controllo glicemico adeguato per i dati disponibili sulle diverse associazioni. <i>La rimborsabilità a carico del SSN è limitata ai pazienti inadeguatamente controllati dalla precedente linea di terapia con insulina basale e altri ipoglicemizzanti diversi dall'insulina. L'associazione fissa non è stata studiata in pazienti naive al trattamento, in associazione a regimi insulini multi-iniettivi e in associazione ad inibitori SGLT-2; in tali casi non è pertanto riconosciuta la rimborsabilità</i> |
| Lonococog alfa (fattore VIII a catena singola ricombinante) | Afstyla® - Csl Behring ev fl 250 UI + fl solv 2,5 ml (€ 305,32) ev fl 500 UI + fl solv 2,5 ml (€ 610,65) ev fl 1.000 UI + fl solv 2,5 ml (€ 1.221,30) ev fl 1.500 UI + fl solv 5 ml (€ 1.831,94) ev fl 2.000 UI + fl solv 5 ml (€ 2.442,59) ev fl 3.000 UI + fl solv 5 ml (€ 3.663,89) Classe: A PHT PT Ricetta: RRL (ematologo) | Trattamento e profilassi del sanguinamento in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito del fattore VIII). Afstyla® può essere utilizzato in pazienti di tutti i gruppi di età. |
| Lurasidone | Latuda® - Sunovion Pharmaceut Europe Ltd 28 cpr riv 18,5 mg (€ 72,57) 28 cpr riv 37 mg (€ 72,57) 28 cpr riv 74 mg (€ 72,57) Classe: A PHT Ricetta: RR | Trattamento della schizofrenia negli adulti a partire dai 18 anni di età. |
| Mannitolo | Bronchitol® - Pharmaxis Pharmaceuticals Ltd polvere inal 10 cps 40 mg 1 inalatore (€ 25,42) inal 280 cps 40 mg + 2 inalatori (€ 446,90) Classe: C Ricetta: RRL (centri di cura fibrosi cistica) | Trattamento della fibrosi cistica (FC) negli adulti a partire dai 18 anni di età come terapia aggiuntiva al migliore standard terapeutico. |
| Nonacog gamma (fattore IX di coagulazione ricombinante) | Rixubis® - Baxalta Italy ev 1fl 250 UI 5 ml (€ 284,48) ev 1fl 500 UI 5 ml (€ 568,95) ev 1fl 1.000 UI 5 ml (€ 1.137,90) ev 1fl 2.000 UI 5 ml (€ 2.275,82) ev 1fl 3.000 UI 5 ml (€ 3.413,78) Classe: A PHT PT Ricetta: RNRL (ematologo) | Trattamento e profilassi del sanguinamento in pazienti affetti da emofilia B (deficit congenito di fattore IX). Rixubis® è indicato in pazienti di tutte le fasce di età. |
| Tolvaptan | Jinarc® - Otsuka Pharmaceutic 7 cpr 15 mg (€ 524,08) 7 cpr 30 mg (€ 524,08) 24 cpr 15 mg +28 cpr 45 mg (€ 2.096,29) 24 cpr 30 mg +28 cpr 60 mg (€ 2.096,29) 24 cpr 30 mg +28 cpr 90 mg (€ 2.096,29) Classe: A PHT Ricetta: RNRL (nefrologo) Registro AIFA | Jinarc® è indicato per rallentare la progressione dello sviluppo di cisti e dell'insufficienza renale associata al rene policistico autosomico dominante (ADPKD) in adulti con CKD di stadio da 1 a 3 all'inizio del trattamento, con evidenza di malattia in rapida progressione. <i>In base all'accordo Regionale vigente, sono esclusi dall'erogazione in DPC tutti i farmaci sottoposti a Registri AIFA. L' erogazione deve avvenire esclusivamente attraverso la distribuzione diretta (Nota regionale n. 516418 del 11.12.2017)</i> |

NET IN OSPEDALE

| Principio attivo | Specialità/Ditta Prezzo | Indicazioni |
|--------------------------------|--|--|
| Acido 5-aminolevulinico | Alacare® - Photonamic GmbH & Co.kg 4 cerotti 8 mg (€ 462,00 ex factory) Classe: C Ricetta: USPL | Trattamento singolo della cheratosi attinica lieve con diametro non superiore a 1,8 cm sul volto e sul cuoio capelluto (in zone prive di peli o capelli). |
| Acido obeticolico | Ocaliva® - Intercept Italia fl 30 cpr riv 5 mg (€ 2,761,90 ex factory) fl 30 cpr riv 10 mg (€ 2,761,90 ex factory) Classe: H Ricetta: RRL (gastroenterologo, internista, immunologo) PT AIFA | Trattamento della colangite biliare primitiva (nota anche come cirrosi biliare primitiva) in combinazione con acido ursodesossicolico (UDCA) negli adulti con risposta inadeguata all'UDCA o come monoterapia negli adulti che non tollerano l'UDCA. |
| Baracitinib | Olumiant® - Eli Lilly Italia 28 cpr riv 2 mg (€ 627,20 ex factory) 84 cpr riv 2 mg (€ 1.861,61 ex factory) 28 cpr riv 4 mg (€ 627,20 ex factory) 84 cpr riv 4 mg (€ 1.861,61 ex factory) Classe: H Ricetta: RNRL (reumatologo, internista) Scheda Regionale informatizzata | Trattamento dell' artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata, o che sono intolleranti, ad uno o più farmaci anti-reumatici modificanti la malattia. Olumiant può essere somministrato in monoterapia o in associazione con metotrexato. |
| Cabozantinib | Cabometyx® - Ipsen fl 30 cpr riv 20 mg (€ 5.821,13 ex factory) fl 30 cpr riv 40 mg (€ 5.821,13 ex factory) fl 30 cpr riv 60 mg (€ 5.821,13 ex factory) Classe: H Ricetta: RNRL (oncologo, internista) Registro AIFA | Trattamento del carcinoma renale (Renal Cell Carcinoma, RCC) avanzato negli adulti precedentemente trattati con terapia contro il fattore di crescita dell' endotelio vascolare (VEGF). |
| Nusinersen | Spinraza® - Biogen Italia intratec 1fl 5 ml 2,4mg/ml (€ 70.000 ex factory) Classe: H Ricetta: OSP Registro AIFA | Trattamento dell' atrofia muscolare spinale 5q. |
| Tilmanocept | Lymphoseek® - Norgine Italia iniett 5 fl 50 mcg 8 ml (€ 14.850,00) Classe: C Ricetta: OSP | Medicinale solo per uso diagnostico. Lymphoseek® marcato è indicato per l'imaging e la rilevazione intraoperatoria dei linfonodi sentinella drenanti un tumore primario, in pazienti adulti con cancro della mammella, melanoma o carcinoma squamocellulare localizzato del cavo orale. Le procedure di imaging esterno e la valutazione intraoperatoria possono essere eseguite utilizzando un dispositivo rivelatore di raggi gamma. |

NET IN ATTESA DI DEFINIZIONE DELLA RIMBORSABILITA'

| Principio attivo | Specialità/Ditta Prezzo al pubblico | Indicazioni |
|---------------------------------|---|---|
| Acido chenodesossicolico | Chenodeoxycholic acid Leadiant® 100 cps 250 mg (prezzo in definizione) Classe: CNN Ricetta: RNRL (specialisti esperti in patologie epatiche dei centri per trattamento dei difetti metabolici e malattie rare) | L'acido chenodesossicolico è indicato per il trattamento di errori congeniti della sintesi degli acidi biliari primari dovuti alla deficienza di sterolo 27-idrossilasi (che si presenta come xantomatosi cerebrotendinea (CTX)) in neonati, bambini e adolescenti di età compresa tra 1 mese e 18 anni e negli adulti. |
| Naltrexone/Bupropione | Mysimba® Bruno Farmaceutici 112 cpr ril mod 8 mg/90 mg (€ 149,99) Classe: CNN Ricetta: RNRL (endocrinologo, cardiologo, internista, specialista scienza dell'alimentazione) | In aggiunta ad una dieta ipocalorica ed una aumentata attività fisica, è indicato per la gestione del peso in pazienti adulti (≥ 18 anni) con un Indice di massa corporea (BMI) iniziale <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 30 kg/m² (obesi), o • ≥ 27 kg/m² < 30 kg/m² (sovrappeso) in presenza di una o più comorbilità correlate al peso (ad es. diabete di tipo 2, dislipidemia o ipertensione controllata) Il trattamento con Mysimba® deve essere interrotto dopo 16 settimane se i pazienti non hanno perso almeno il 5% del loro peso iniziale. |
| Tofacinib | Xeljanz® Pfizer fl 56 cpr riv 5 mg (€ 1.975,07) Classe: CNN Ricetta: RNRL (reumatologo, internista) | In associazione con metotrexato (MTX) è indicato per il trattamento dell' artrite reumatoide (AR) in fase attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono intolleranti ad uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia. Xeljanz® può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX non è appropriato. |

NUOVI FARMACI EQUIVALENTI

| Principio Attivo | NOME COMMERCIALE/ Descrizione | Prezzo | Classe | Ricetta |
|--|--|----------|--------|--|
| ACIDO MICOFENOLICO Immunosoppressori – L04AA06 | Acido micofenolico Accord® 100 cpr 180 mg | € 83,48 | A | RNRL (internista, immunologo, pediatra, ematologo, nefrologo) PHT Ex OSP-2 |
| | Acido micofenolico Accord® 50 cpr 360 mg | | | |
| CLONAZEPAM Antiepilettici – N03AE03 | Clonazepam EG® os gtt 10 ml 2,5 mg/ml | € 1,54 | C | RR 3 volte in 30 giorni |
| COLISTIMETATO Antibatterici per uso sistemico – J01XB01 | Colistimetato Hikma® Ev inal 10 f 1 mUI | € 280,50 | CNN | RNRL Internista, infettivologo, pneumologo, pediatra <i>A differenza di colistimetato Xellia®, tale generico è indicato anche per via inalatoria per le infezioni polmonari croniche dovute a Pseudomonas aeruginosa</i> |
| ENTECAVIR Antivirali ad azione diretta – J05AF10 | Entecavir Doc®, Teva®, 30 cpr 0,5 mg | € 261,41 | A | RNRL (internista, infettivologo, gastroenterologo) PHT Ex OSP-2 |
| | Entecavir Doc®, Teva®, 30 cpr 1 mg | | | |
| ESMOLOLO Betabloccanti – C07AB09 | Esmololo Hikma® ev 10 fl 10 ml 100 mg | € 38,26 | H | OSP |
| MELFALAN Sostanze alchilanti – L01AA03 | Melfalan Tillomed® ev 1fl 10 ml 50 mg | € 101,44 | H | RNR |
| MOMETASONE Corticosteroidi non associati – D07AC13 | Mometasone Sandoz® crema 1 mg/g 30g | € 8,20 | CNN | RR |
| TADALAFIL Farmaci utilizzati nelle disfunzioni erettili - G04BE08 | Tadalafil Sandoz® 14 cpr riv 5 mg | € 62,40 | C | RR |
| | Tadalafil Sandoz® 28 cpr riv 5 mg | € 112,00 | C | RR |
| | Tadalafil Aurobindo®, KRKA®, Mylan®, Pensa® Sandoz®, Teva® 4 cpr riv 10 mg | € 22,00 | C | RR |
| | Tadalafil EG® 4 cpr riv 10 mg | € 24,00 | C | RR |
| | Tadalafil Accord® 4 cpr riv 10 mg | € 51,60 | C | RR |
| | Tadalafil Alter®, Aurobindo®, Doc®, KRKA®, Mylan®, Pensa®, Sandoz®, Teva® 2 cpr riv 20 mg | € 15,00 | C | RR |
| | Tadalafil EG® 2 cpr riv 20 mg | € 16,50 | C | RR |
| | Tadalafil Alter® 4 cpr riv 20 mg | € 22,00 | C | RR |
| | Tadalafil Aurobindo®, Pensa® 4 cpr riv 20 mg | € 27,00 | C | RR |
| | Tadalafil KRKA®, Mylan®, Sandoz®, Teva® 4 cpr riv 20 mg | € 28,00 | C | RR |
| | Tadalafil EG® 4 cpr riv 20 mg | € 30,50 | C | RR |
| | Tadalafil Accord® 4 cpr riv 20 mg | € 51,60 | C | RRL (cardiologo, pneumologo, dermatologo, reumatologo) |
| | Tadalafil Alter®, Aurobindo®, KRKA®, Mylan®, Pensa®, Sandoz®, Teva® 8 cpr riv 20 mg | € 48,00 | C | RR |
| | Tadalafil EG® 8 cpr riv 20 mg | € 50,00 | C | RR |
| | Tadalafil Accord® 8 cpr riv 20 mg | € 102,80 | C | RRL (cardiologo, pneumologo, dermatologo, reumatologo) |
| | Tadalafil Teva® 12 cpr riv 20 mg | € 72,00 | A | RR Nota AIFA 75 PT PHT |
| | Tadalafil Accord®, EG®, Mylan®, Sandoz® 12 cpr riv 20 mg | € 136,46 | A | RR Nota AIFA 75 PT PHT |
| | Tadalafil Accord® 12 cpr riv 20 mg | € 136,46 | A | RRL (cardiologo, pneumologo, dermatologo, reumatologo) Nota AIFA 75 PT PHT |

NUOVE FORMULAZIONI

| Principio Attivo | NOME COMMERCIALE/ Descrizione | Prezzo | Classe | Ricetta |
|--|---|---------|--------|---------|
| COLECALCIFEROLO Vitamina D ed analoghi - A11CC05 | Colecalciferolo Doc® , EG® os soluz 1fl 50.000 UI 2.5 ml | € 7,90 | CNN | RR |
| | Colecalciferolo Doc® , EG® os soluz 2 fl 50.000 UI 2.5 ml | € 15,00 | | |

NUOVI BIOSIMILARI

| Principio Attivo | NOME COMMERCIALE/ Descrizione | Prezzo | Classe | Ricetta |
|------------------------------------|--|--------|--------|---------|
| ENOXAPARINA Eparinici - B01AB05 | Inhixa® Techdow Pharma Italia 2 sir 2.000 UI 0,2 ml | 4,47 | A | RR PHT |
| | Inhixa® Techdow Pharma Italia 2 sir 4.000 UI 0,4 ml | 8,07 | A | RR PHT |
| | Inhixa® Techdow Pharma Italia 2 sir 6.000 UI 0,6 ml | 10,34 | A | RR PHT |
| | Inhixa® Techdow Pharma Italia 2 sir 8.000 UI 0,8 ml | 11,73 | A | RR PHT |
| | Inhixa® Techdow Pharma Italia 2 sir 10.000 UI 1 ml | 13,83 | A | RR PHT |

SERENDIPITÀ: 12 SCOPERTE FORTUITE DI PARTICOLARE IMPORTANZA IN MEDICINA

Tratto da :
12 Key Accidental
Discoveries" in
Medicine ¹

Il termine **serendipità** indica la fortuna di fare felici scoperte per puro caso, così come trovare una cosa non cercata e impreveduta mentre se ne stava cercando un'altra. Il termine deriva da Serendip, l'antico nome persiano dello [Sri Lanka](#), e fu coniato da Horace Walpole.

Costui, fu ispirato dalla lettura della [fiaba persiana](#) "Tre principi di Serendippo" di [Cristoforo Armeno](#), nel cui racconto i tre protagonisti trovano sul loro cammino una serie di indizi, che li salvano in più di un'occasione. La storia descrive le scoperte dei tre principi come intuizioni dovute sì al caso, ma anche allo spirito acuto e alla loro capacità di osservazione (Wikipedia)

Di seguito sono presentate alcune scoperte stupefacenti ed imprevedute in ambito medico, e sono ricordati con onore gli scienziati le cui menti brillanti, il senso dell'avventura intellettuale e le forti capacità di osservazione hanno contribuito a cambiare il corso di alcuni rami della medicina. L'articolo è stato ripreso da Medscape "12 Key Accidental Discoveries in Medicine" di Steven Rourke pubblicato l'8 agosto 2017. ¹

1. Protozoi e batteri (1676): Antony van Leeuwenhoek

Contributo – Ha contribuito a porre le basi della batteriologia e della protozoologia.

"Questi esseri al mio occhio erano più di diecimila volte più piccoli delle pulci d'acqua o dei piccoli animaletti che si muovono nell'acqua e che vedi vivi ad occhio nudo"

Lettera 18, inviata alla Royal Society di Londra per *Improving Natural Knowledge* nel 1676¹.

Antony van Leeuwenhoek (1632-1723), originariamente un commerciante di tessuti durante l'età d'oro olandese, è considerato uno dei fondatori della batteriologia e della protozoologia per le scoperte da lui fatte utilizzando i suoi straordinariamente potenti microscopi (di allora) costruiti da lui stesso¹⁻³.

Probabilmente tali apparecchi gli servivano per osservare la qualità dei tessuti², ma hanno anche permesso di soddisfare la sua grande curiosità³ inventando i mezzi per esaminare un'ampia varietà di sostanze comuni, tra cui l'acqua piovana stagnante, la "lingua di maiale", le pulci, il germe e il seme¹⁻².

In un periodo di grandi scoperte e di scambi culturali, le ricerche all'inizio gli erano probabilmente motivate, almeno in parte, dal desiderio di scoprire. perché i granelli di pepe erano piccanti.

Van Leeuwenhoek sembra si sia avvicinato a comprendere il ruolo dei batteri nella malattia e il processo di pastorizzazione col calore - entrambi esaminando la placca dei suoi denti. Ha descritto i batteri "rotondi" (cocchi), "a forma di bastoncino" (bacilli) e "di spirale" (spirochete)², mantenendo la corrispondenza con la Royal Society di Londra per oltre 50 anni^{1,3}.

2. Ossido di azoto (1799): Humphry Davy

Contributo – Ha fornito la base per un suo possibile impiego anestetico in chirurgia

"La sensazione piacevole è stata, in un primo momento, locale, ed è stata percepita sulle labbra e sulle guance. A poco a poco, tuttavia, si è diffusa all'intero corpo, e a metà dell'esperimento, era così intensa e perfetta da assorbire l'esistenza" - Humphry Davy⁴

Humphry Davy (1778-1829) è stato un brillante, originale ricercatore, di umili origini, apprendista presso un farmacista chirurgo, che, grazie alla sua notevole intelligenza e capacità auto-promozionale, diventò presidente della Royal Society del Regno Unito⁵ ed uno degli scienziati più celebrati nei primi anni del 1800^{1,4-7}.

Ancora giovane ricercatore, Davy isolò diversi gas, tra cui l'ossido di azoto (gas esilarante). Più tardi, come sovrintendente di processi sperimentali presso la Pneumatic Society di Bristol⁴, sperava che essi avrebbero potuto essere utilizzati in applicazioni pratiche⁵.

Davy ha condotto su se stesso esperimenti esaurienti e minuziosamente documentati, che gli hanno permesso di ottenere il rispetto del mondo scientifico, un ampio seguito di amici famosi e una vita fortunata^{1,4}.

Sulla base di come l'ossido di azoto era riuscito ad alleviare il dolore nelle sue gengive, Davy predisse che sarebbe diventato un mezzo anestetico in chirurgia - anche se ci sono voluti altri 50 anni perché la sua previsione si avverasse^{1,4}.

Davy è stato anche un pioniere dell'elettrochimica e a lui si deve la scoperta di magnesio, calcio, stronzio e bario. A lui si deve anche l'invenzione della lampada Davy per i minatori⁶.

3. Vaccinazione (1796): Edward Jenner

Contributo – Ha aiutato a creare la teoria e la pratica della vaccinazione, portando all'eradicazione del vaiolo nel 1980

"Grazie a Dio, non posso prenderlo, perché ho avuto il vaiolo bovino". Una mungitrice in Inghilterra, fine 1700²

Il folklore nella campagna inglese alla fine del 18° secolo sosteneva che coloro che erano stati malati di vaiolo bovino non contraevano il vaiolo umano, una delle malattie a quel tempo prevalenti, mortale fino al 40%².

Oltre ad altre, note ricerche scientifiche - che comprendevano lo studio del cuculo^{1,2}, dell'angina pectoris, degli attacchi cardiaci¹, della paleontologia e della geologia¹, il medico di campagna Edward Jenner (1749-1823) era fortemente interessato a stabilire la connessione tra i due tipi di vaiolo, prestando attenzione alle credenze del paese. Non era il primo scienziato ad essere interessato alla connessione tra vaiolo umano e bovino⁸⁻¹⁰.

L'immunizzazione preventiva contro il vaiolo umano è stata descritta durante la dinastia Ming in Cina², India¹ ed Africa⁸, e la variolizzazione (o vaiolizzazione) era praticata nell'Impero ottomano². Tuttavia, grazie al suo rigido rigore scientifico, Jenner è accreditato della creazione del primo vaccino e della fondazione dell'immunologia^{1,2,8-10}.

Per creare il suo vaccino antivaioloso rudimentale, Jenner raccolse il fluido dalla pustola di una mano di una mungitrice e, attraverso un'incisione superficiale, lo applicò sul braccio di un ragazzo di 8 anni. Dopo sei settimane inoculò al ragazzo il virus del vaiolo umano, che mancò di produrre una reazione, mostrando in tal modo l'immunità acquisita².

4. Coltura selettiva di batteri: Robert Koch

Contributo – Ha coadiuvato a creare la batteriologia come disciplina scientifica e portato all'identificazione delle cause batteriche di molte malattie.

La scoperta casuale di differenti parti colorate sviluppatesi su una fetta di patata lasciata in laboratorio - successivamente identificate come colonie differenti di batteri - ha portato Robert Koch (1843-1910) a creare un metodo rivoluzionario per la coltura selettiva dei batteri^{1,2}.

Fino ad allora, i batteri erano stati studiati in "brodi" liquidi, in cui era impossibile isolarli. Koch ha proposto l'uso di un mezzo solido di crescita - ispirato alla famosa patata ma ottenuto da alghe e contenuto in un vaso poco profondo, progettato da un suo collega, il famoso Julius Petri - come nuovo veicolo in cui isolare, studiare e identificare i batteri^{1,2}.

Accanto al suo contemporaneo Louis Pasteur, Robert Koch è stata una delle menti scientifiche più brillanti del 19° secolo, il cui autorevole lavoro ha anche contribuito significativamente alla teoria germinale della malattia e all'identificazione degli agenti patogeni che causano antrace, tifo, meningite, lebbra, tetano, sifilide, e la tubercolosi. Per questi motivi, a Koch venne assegnato il Premio Nobel nel 1905.^{1,2,4,11-13]}

5. I "raggi X" (1895): Wilhem Roentgen

Contributo – Ha stabilito nuovi modelli nella diagnosi e nel trattamento, creando nuove discipline di ricerca e rivoluzionando la fisica e la medicina

"Io non credevo, io ho indagato." - Wilhem Roentgen¹⁴

Nel corso delle sue ricerche, il fisico Wilhelm Roentgen (1845-1923) notò un misterioso bagliore verde sperimentando i raggi catodici in un tubo sottovuoto in presenza di una lamina rudimentale fotosensibile^{4,15}.

Roentgen successivamente notò le proprietà penetranti dei "raggi x", un tipo di radiazione precedentemente sconosciuta¹⁶. È molto nota la foto che in un suo articolo presenta l'immagine delle ossa della mano di sua moglie e del suo anello matrimoniale^{1,4}.

La scoperta di Roentgen ha avuto ampi riflessi per diverse discipline^{1,2,4,14-16} e ha permesso il conferimento del Premio Nobel nel 1901 per la fisica a Roentgen¹⁶. Per la prima volta nella storia, è stato possibile osservare l'interno del corpo senza effettuare un intervento chirurgico.

Gli effetti nocivi dell'esposizione a "raggi x" sono stati scoperti poco dopo.

6. Penicillina (1928): Alexander Fleming

Contributo – Ha fornito un trattamento efficace delle infezioni batteriche inaugurando l'era degli antibiotici^{1,2,4,17}.

La scoperta delle proprietà antibiotiche della penicillina è materia di mitologia medica talvolta controversa² - una storia che riunisce insieme una catena di eventi occasionali o coincidenze fortuite, come la trama di un romanzo improbabile.

Dopo due settimane di vacanza, Alexander Fleming (1881-1955) osservò che lo *Staphylococcus aureus* si era sviluppato in una capsula di petri lasciata a temperatura ambiente, ad eccezione di aree contaminate, totalmente per caso, da spore aeree di *Penicillium*^{1,2,4}. In esperimenti successivi, Fleming notò che il *Penicillium notatum* non solo controllava la crescita batterica, ma ha anche uccideva i batteri, ciò che non si verificava con altre specie di *penicillium*^{1,2}.

Una volta pubblicate le sue scoperte, Fleming le mise da parte. Successivamente riprese la ricerca assieme ad Ernst Chain e Howard Florey, ottenendo penicillina nella sua piena potenzialità.

Tutti e tre questi ricercatori condivisero nel 1945 il Premio Nobel per la Medicina "per la scoperta della penicillina e del suo effetto curativo in varie malattie infettive"¹⁸. La penicillina è entrata nella produzione farmaceutica su larga scala negli anni 40¹⁹.

7. Connessione pancreas/diabete (1889): Oskar Minkowski e Joseph von Mering

Contributo – Hanno tracciato la strada per la scoperta dell'insulina e il trattamento del diabete

Una scoperta spesso dipende da un incontro accidentale di menti giuste, come nel caso in cui Oskar Minkowski (1858-1931) e Joseph von Mering (1849-1908) incrociarono le loro strade nella biblioteca dell'Università di Strasburgo nel 1889.

E' stato un incontro occasionale incontro in cui la discussione sugli enzimi pancreatici ha portato alla definizione del ruolo del pancreas nel diabete^{4,20-22}.

Dopo la rimozione chirurgica del pancreas di un cane - una procedura intrapresa da Minkowski per testare una delle ipotesi di von Mering e considerata impossibile a quel tempo²³- i due notarono l'insorgenza di sete nel cane e la sua copiosa, zuccherina (satura di glucosio) urina^{4,23}.

Essi successivamente dimostrarono che l'iperglicemia avrebbe potuto essere prevenuta in un cane, privato del pancreas, mediante impianto sottocutaneo di una sezione di tale organo, identificando il suo ruolo nel mantenimento dell'omeostasi del glucosio²⁰.

8. Warfarin (1940): Karl Paul Link e Mark Arnold Stahmann

Contributo – Hanno costituito le basi per uso diffuso degli anticoagulanti orali per prevenire la formazione di trombi

La scoperta del warfarin è il risultato di una serie di coincidenze, a partire dall'incontro serendipitico del 1933, presso la stazione sperimentale dell'Università di Wisconsin a Madison, di un contadino del Wisconsin - che stava cercando di capire il motivo per cui le sue mucche morivano di emorragia - e un giovane chimico in agricoltura, Karl Paul Link (1901-1978).

Inoltre, la scoperta si deve anche grazie alla tenacità di un altro influente ricercatore biochimico, Mark Arnold Stahmann (1914-2000)^{2,4,24,25}.

Link scoprì che una sostanza chimica (cumarina), presente nel foraggio ricco di trifoglio odoroso, provocava l'emorragia nei bovini con esso alimentati durante l'inverno.

Dopo sette anni di studio, suggerì che il processo di fermentazione del fieno nei silos trasforma la cumarina in dicumarolo, che a sua volta interferisce con le proprietà di coagulazione della vitamina K².

Link, lavorando insieme al suo direttore, Mark Arnold Stahmann, ha sintetizzato diverse varianti della cumarina^{2,4}, anche se ha scartato un analogo del dicumarolo, ritenuto troppo potente per uso umano²⁴.

Il warfarin, acronimo di [Wisconsin Alumni Research Foundation](#)²⁶ e brevettato da Stahmann²⁴, è stato invece commercializzato come veleno per i topi. Altamente potente e con un inizio d'azione d'azione, è stato considerato sicuro per uso umano dopo il recupero totale di un giovane arruolato in marina che aveva tentato il suicidio ingerendolo^{2,4}.

Il Warfarin, commercializzato come Coumadin, è preso ogni giorno da circa 2 milioni di americani per prevenire eventi coagulativi². Anche se l'eparina e la streptochinasi sono stati scoperti in precedenza², è indubbio che sia stato il warfarin ad iniziare l'era degli anticoagulanti orali.

9. Lenti intraoculari (1949): Harold Ridley

Contributo – Ha fornito una tecnica per prevenire una delle cause principali di cecità

Quale chirurgo oftalmologo durante la seconda guerra mondiale, il dottor Nicholas Harold Lloyd Ridley (1906-2001) esaminò gli occhi di un pilota della Royal Air Force, Gordon Cleaver, danneggiati da frammenti di plastica. In esami successivi, Ridley notò che gli occhi del pilota non avevano reagito negativamente alla presenza della plastica⁴.

Sulla base di questa osservazione e dopo anni di successive ricerche, nel 1949, durante un intervento chirurgico, Ridley sostituì una cataratta del paziente (col suo consenso) impiantando una lente di plastica. In quella che era considerata un'operazione molto controversa e audace, il successo ottenuto ha aperto la strada a risultati notevolmente migliori nella chirurgia della cataratta^{4,27,28}.

Anche se all'inizio è stata fortemente contestata, la chirurgia della cataratta con l'impianto di lenti intraoculari è stata eseguita milioni di volte in tutto il mondo, trasformando la cura degli occhi e la pratica dell'oftalmologia²⁷⁻²⁹.

10. Benzodiazepine (1959): Leo Sternbach

Contributo – Ha creato una classe di farmaci efficaci con proprietà antiansia e rilassanti

La decisione del chimico Leo Sternbach (1908-2005) di riesaminare i composti tricyclici che aveva isolato durante un suo studio sulle vernici² presso l'Università di Cracovia alla vigilia della seconda guerra mondiale, ha portato alla fine alla scoperta delle benzodiazepine, tra cui il diazepam (Valium)^{2,4}.

Nel corso degli anni 50, nel suo laboratorio Hoffman-LaRoche del New Jersey, Sternbach e il suo gruppo avevano studiato decine di composti, che si erano rivelati tutti biologicamente inattivi. Tuttavia, come in una svolta teatrale del destino, un composto - che aveva girato per il laboratorio senza essere sottoposto a una approfondita indagine e che, all'ultimo minuto, era stato salvato dalla distruzione - si rivelò dotato di straordinarie caratteristiche tranquillizzanti.

Il prodotto, clordiazepossido (*Librium*), e un'intera classe di nuovi farmaci, le benzodiazepine, hanno incominciato ad esistere^{2,4,30}. Il diazepam, che fece seguito nel 1963^{2,4,30}, è stato il farmaco più prescritto negli Stati Uniti dal 1969 al 1982³¹, con picchi di vendite annuali di 600 milioni di dollari⁴.

Attualmente nel mondo sono utilizzate circa 30 benzodiazepine, prescritte come farmaci ansiolitici, muscolo rilassanti, antiepilettici, per il disturbo del sonno, in anestesia.

Dopo un'illustre carriera di ricercatore che produsse 241 brevetti, Sternbach fu dichiarato da US News & World Report uno dei più autorevoli americani del 20° secolo.

11. Angioplastica transluminale percutanea (1963): Charles Dotter

Contributo – Ha gettato le basi della radiologia interventistica

Il radiologo Charles Dotter (1920-1985) è stato un gigante della medicina del 20° secolo, da molti considerato il "padre" della radiologia interventistica^{32,33}.

Nel 1963, egli divenne un pioniere della tecnica di "dottering", a partire da una sua osservazione accidentale durante l'esecuzione di una angiografia periferica. Dotter fece passare inavvertitamente un catetere attraverso una stenosi arteriosa, ottenendo la rimozione del blocco^{2,32}.

L'angioplastica transluminale percutanea è stata forse il più importante contributo di Dotter alla medicina; egli tuttavia ha creato alcune altre tecniche interventistiche: solo per citarne alcune, il catetere a palloncino flusso-diretto, il catetere a palloncino a doppia via, la sicurezza del filo guida, i concetti di stenting arterioso percutaneo, lo stent-grafting^{32,33}.

Nel dare origine alla radiologia interventistica, Dotter ha aperto la strada al lavoro di Andreas Gruentzig nell'angioplastica coronarica e alla crescita delle tecniche interventistiche cardiovascolari^{2,32,33}.

12. *Helicobacter pylori* nella gastrite ed ulcera peptica (1982): Barry Marshall e Robin Warren

Contributo – Individuando una delle infezioni batteriche più diffuse al mondo, hanno rivoluzionato la diagnosi e il trattamento di gastrite ed ulcera peptica.

"Mi è successo di trovarmi là nel momento giusto" – Robert Warren²

L'identificazione dell'*Helicobacter pylori* e il suo ruolo nella malattia ulcerosa peptica trovano fondamento su una catena inverosimile di avvenimenti. I più importanti: l'incontro fortuito di menti congeniali e le piastre di agar lasciate in coltura per molto più di quanto previsto^{2,4}.

Malgrado l'incredulità risonante e quasi universale nei riguardi della loro "scandalosa" teoria, Barry Marshall (nato nel 1951) e Robin Warren (nel 1937), lavorando insieme presso l'University of Western Australia in Perth, hanno dimostrato che una delle cause più comuni delle ulcere gastriche era rappresentata da un batterio sconosciuto.

Il batterio, che il team aveva originariamente pensato far parte del genere *Campylobacter*, fu alla fine identificato - grazie ad un periodo di incubazione inavvertitamente prolungato durante un lungo weekend di vacanza - per essere un genere completamente nuovo^{2,4}. Marshall e Warren hanno dimostrato che l'*Helicobacter pylori* è una causa dell'ulcera gastrica e che può essere trattato con successo con antibiotici.

Le loro scoperte si sono poste prepotentemente davanti a conoscenze mediche che sembravano consolidate consentendo ai due ricercatori di conseguire il Premio Nobel in Medicina nel 2005^{2,4,34}.

Riferimenti Bibliografici

1. Steven Rourke: "12 Key Accidental Discoveries" in Medicine, 2017 in https://www.medscape.com/slideshow/accidental-discoveries_6008976?src=WNL_infoc_171026_MSCPEDIT&uac=246584HG&impID=1465241&faf=1

1fF

<https://www.ulss20.verona.it/infofarma.html>