



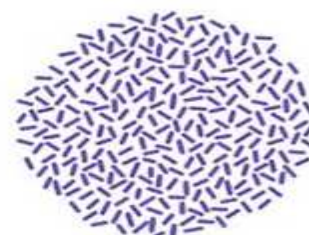
PROBIOTICI



LACTOBACILLUS



LACTOCOCCUS



PROPIONIBACTERIUM



STREPTOCOCCUS
THERMOPHILUS



BIFIDOBACTERIUM



BULGARICUS

Editoriale

Probiotici: Utili inutili dannosi?

Studi del 2018 di particolare interesse per la Medicina Generale

Uso dei farmaci antidiabetici nell'ULSS 6 Euganea

Segnalazioni di Farmacovigilanza 2018 nell' ULSS 9 Scaligera

Sintesi Normativa in Ambito Sanitario
dal 16 marzo al 5 agosto 2019

Attualità in terapia: Erenumab nella profilassi dell'emicrania

Nuove entità terapeutiche (NET)
dal 16 marzo al 5 agosto 2019

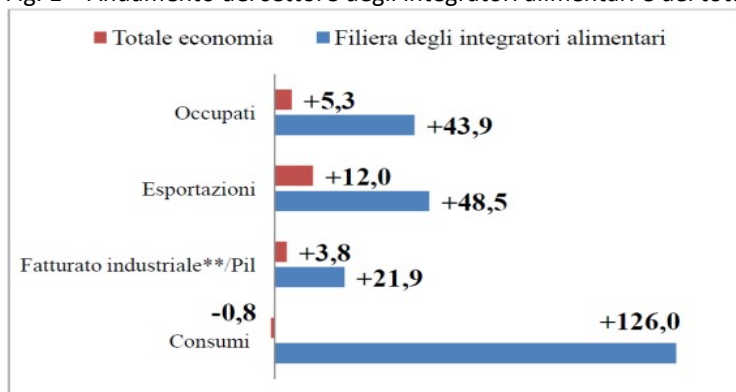
Allegati

IL RISCHIO DEGLI INTEGRATORI O INTEGRATORI A RISCHIO?

Si stima che circa 32 milioni di italiani consumano integratori alimentari, il 54% dei quali in modo regolare. Questo uso massiccio riflette una valutazione positiva molto diffusa nella popolazione: 3 italiani su 4 dicono che gli integratori gli hanno fatto bene, paradossalmente, le percentuali sono più elevate tra i laureati (80%) e i bassi redditi (79,5%)¹.

Il mercato degli integratori, rispetto agli altri settori economici, registra un forte aumento degli occupati, delle esportazioni e del fatturato industriale rispetto al PIL. Ma il dato più rilevante è l'aumento del loro consumo (vedi figura 1).

Fig. 1 – Andamento del settore degli integratori alimentari e del totale economia, 2008-2018* (var. %)



Tuttavia, alcuni di questi prodotti, comunemente riconosciuti come utili e di ampio utilizzo quali i probiotici, oggetto del primo articolo di questo numero, sono stati messi in discussione recentemente in quanto manca una dimostrazione della loro efficacia e della loro sicurezza. Secondo l' *American Gastroenterological Association* in generale, i probiotici non dovrebbero essere usati indiscriminatamente.

Un altro tipo di integratori è stato recentemente oggetto di attenzione per delle segnalazioni di gravi eventi avversi. Si tratta di preparati ed estratti di curcuma diversi tra di loro, correlati ad almeno 21 casi di epatite acuta ad impronta colestatica che si sono verificati dopo l'assunzione di dosi molto variabili di curcumina. Le analisi effettuate sui campioni dei prodotti correlati ai casi di epatite, hanno escluso la presenza di contaminanti o di sostanze volontariamente aggiunte quali possibili cause del danno epatico.

Il Ministero della Salute, nella sezione relativa agli integratori alimentari, riporta che ad oggi, le cause sono verosimilmente da ricondurre a particolari condizioni di suscettibilità individuale, di alterazioni preesistenti, anche latenti, della funzione epato-biliare o anche alla concomitante assunzione di farmaci².

Alla luce di tali conclusioni, è stato deciso di adottare una specifica avvertenza per l'etichettatura degli integratori in questione, volta a sconsigliarne l'uso a soggetti con alterazioni della funzione epato-biliare o con calcolosi delle vie biliari e, in caso di concomitante assunzione di farmaci, di sentire comunque il parere del medico.

Per la curcuma in polvere, considerando la storia e le dimensioni del consumo come alimento, non sono emersi elementi per particolari raccomandazioni.

Da queste informazioni si desume che l'utilizzo degli integratori può comportare dei rischi. Pertanto, si raccomanda cautela nell'uso.

1 *Rapporto Censis sul valore sociale dell'integratore alimentare. Roma, 20 giugno 2019*

2. *Integratori alimentari contenenti estratti e preparati di Curcuma longa*

http://www.salastampa.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=3842

PROBIOTICI: UTILI INUTILI DANNOSI?

A cura di: L. Bozzini¹

1. Farmacista. Verona

Premessa

Le aziende che commerciano prodotti farmaceutici o alimentari contenenti probiotici dipingono tali microrganismi come “buoni” o “amici”, da utilizzarsi per prevenire, trattare, attenuare, guarire una vasta gamma di patologie.

La letteratura scientifica e laica è ridondante di articoli che esplorano la relazione tra funzionalità del microbiota intestinale o una sua alterazione (disbiosi), quest’ultima chiamata in causa per tutta una serie di patologie, non solo gastrointestinali, ma anche cardiovascolari, metaboliche, infettive, respiratorie, cutanee, dentali, autoimmuni, neoplastiche, genitourinarie, comportamentali, psichiche, e di altro tipo.

L’utilizzo dei probiotici per tali condizioni è generalmente descritto come probabilmente efficace e quantomeno sicuro. Quanto i probiotici siano buoni amici è stato messo invece in discussione da una serie di studi pubblicati negli ultimi mesi, in cui emerge che potrebbero non essere universalmente efficaci come si pensava e, in alcuni casi, inutili o addirittura pericolosi. Ecco di seguito una breve cronologia delle ultime ricerche sui probiotici che stanno suonando campanelli d’allarme tra medici e ricercatori di tutto il mondo.

Gli studi

Nel giugno 2018 è stato pubblicato uno studio che correla in alcune persone l’uso di **probiotici ad ottundimento mentale** e a gonfiore addominale¹ (Scheda 1-vedi allegato).

In agosto appare su *Annals of Internal Medicine* una revisione sistematica della letteratura per verificare se esistano informazioni su eventuali **rischi o danni**, riportate in studi clinici randomizzati controllati, su **prodotti in grado di modificare il microbiota** (probiotici, prebiotici e sinbiotici)². La conclusione dell’indagine è che i dati in merito sono spesso deficitari o inadeguati e, pertanto, non è possibile garantire che tali prodotti siano sicuri e del tutto affidabili. Più di un terzo delle 384 sperimentazioni studiate non ha fornito informazioni sui possibili eventi avversi, con solo il 2% in cui sono stati adeguatamente segnalati. (Scheda 2-Allegato).

All’inizio di settembre 2018, sulla rivista *Cell* sono simultaneamente pubblicati due studi^{3,4} di ricercatori del Weizmann Institute of Science di Rehovot, Israele, in cui si dimostra che i probiotici più comunemente utilizzati non sono così utili come generalmente si pensa. A tali studi è stato riservato un notevole interesse mediatico, in quanto i loro risultati danno origine a interrogativi e preoccupazioni. Dai ricercatori è stato evidenziato che gli effetti dei probiotici variano da individuo a individuo, e che possono essere inefficaci o addirittura potenzialmente sfavorevoli nel ripristino del microbiota intestinale alterato da trattamenti con antibiotici.

Un **primo studio**³ fornisce nuove informazioni sulle **interazioni microrganismi-ospite** durante il consumo di probiotici (Scheda 3). Adulti volontari sani sono stati sottoposti a procedure invasive di colonscopia e endoscopia prima e durante il consumo di probiotici o placebo per consentire una valutazione multi-omica specifica per individuo degli effetti probiotici globali sul tratto gastrointestinale. In parallelo, sono stati condotti indagini su topi. In sintesi, sono apparse differenze specifiche tra individui nella persistenza intestinale dei probiotici somministrati, spiegabili in parte dalla composizione dei microbiomi indigeni degli ospiti e dalle caratteristiche trascrizionali del materiale biotico del loro stomaco e ileo. È importante sottolineare che è dimostrato che le feci, spesso utilizzate come proxy per il campionamento del microbiota intestinale, sono limitate nella rappresentazione della presenza di specie e di microrganismi all’interno del tratto gastrointestinale.

Nel **secondo studio**⁴ si è scoperto che la somministrazione di **probiotici** dopo l’assunzione di antibiotici ritarda o impedisce al microbioma e all’espressione genica di ritornare alle **normali configurazioni oiginarie pre-terapia** per alcuni mesi successivi (Scheda 4-Allegato).

I risultati delle due ricerche sembrano, da un lato, poter aprire la strada allo sviluppo di probiotici personalizzati, dall’altro, sollecitare un diverso approccio alla pratica comune di assumere i probiotici dopo antibioticoteraapia.

Anche se condotta su animali, un'altra indagine⁵ dell'ottobre 2018 ha attirato l'attenzione degli studiosi. In essa si è evidenziato che, in topi esposti a *Cryptosporidium*, l'uso di **probiotici** dopo trattamento con **antibiotici** si lega a **infezioni intestinali** più gravi (Scheda 5-Allegato).

Bambini con **gastroenterite** (GE) trattati con **probiotici** non hanno presentato esiti clinici migliori di quelli sottoposti a placebo (controllo): sono questi i risultati di due studi^{6,7} di alta qualità pubblicati in novembre su *New England Journal of Medicine* (Scheda 6 e 7-Allegato).

I probiotici sono ampiamente prescritti per trattare i sintomi della GE (diarrea, nausea, dolori addominali), anche se attualmente sono scarsi i dati a supporto della loro utilità. A partire da ciò, gruppi di ricerca indipendenti – uno canadese, l'altro USA – hanno separatamente attuato due studi randomizzati e in doppio cieco, finanziati pubblicamente, per valutare l'efficacia dei probiotici nella GE acuta dei bambini^{6,7}.

Sono stati complessivamente arruolati 1770 soggetti, di età compresa tra 3 e 48 mesi, accolti in reparti pediatrici di emergenza per GE acuta, da moderata a grave. In entrambi gli studi, oltre a una terapia standard per la GE, i pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere un trattamento di 5 giorni con probiotici o placebo due volte al giorno. I risultati degli studi hanno evidenziato **che i probiotici non determinano alcun beneficio e, pertanto, non possono essere raccomandati per il trattamento della patologia.**

Un giudizio particolarmente sprezzante è espresso da *N Eng J Med - Journal Watch*⁸ secondo il quale *“storicamente la ricerca clinica sui probiotici è stata rovinata dalla pubblicazione di pregiudizi nei riguardi di studi negativi su di essi e dal dominio di interessi industriali”*. Nel caso dei due studi^{6,7}, viene sottolineato che *“sono stati finanziati con soldi pubblici con risultati negativi pubblicati su una rivista medica qualificata e con una ricerca di proprietà di nessuna industria”*⁸.

Un editoriale di accompagnamento alla ricerca sottolinea che *“nessuno dei due studi, di ampie dimensioni e bene eseguiti, fornisce supporto all'impiego di probiotici contenenti *L rhamnosus* per trattare la GE da moderata a grave dei bambini”, avvertendo tuttavia “che i risultati non dovrebbero essere estrapolati ad altri probiotici, da sottoporre invece a studi rigorosi per verificare la loro efficacia*

*nel trattamento di malattie gastrointestinali e di altro tipo”*⁹.

Nel marzo 2019 è stata pubblicata una revisione sul trattamento della **colica del neonato**, condotta da *Cochrane Collaboration* includendo 6 studi e 1886 partecipanti¹⁰, in cui si è valutato l'effetto della somministrazione di **probiotici**, di diverso tipo e a diverse dosi, rispetto all'impiego di placebo (Scheda n. 8). La colica del neonato è caratterizzata da agitazione e crisi di pianto intense e prolungate. Le ipotesi sul meccanismo che la scatena sono numerose, i sintomi sono ampi e generali, non esistono al momento farmaci di dimostrata efficacia e sicurezza in grado di contrastarla. Esistono invece prove crescenti secondo cui la flora intestinale dei bambini colpiti da colica differisce da quella di soggetti non colpiti, e si ipotizza che i probiotici possano correggere questo squilibrio fornendo uno stato più sano del microbiota intestinale. La revisione¹⁰ ha evidenziato che, rispetto al gruppo trattato con placebo, il gruppo probiotici non presentava differenze sulla comparsa di colica intestinale o, se la differenza esisteva, era di assai modesta entità. Nel gruppo probiotici è sembrata ridotta la durata del pianto.

Conclusioni

I risultati degli studi riportati, in cui sono stati messi in dubbio i benefici ritenuti certi e inoppugnabili dei probiotici, hanno suscitato notevole attenzione e coinvolgimento del mondo della medicina. Da tutti i giornali medici più accreditati l'argomento è stato ripreso con commenti ed editoriali.

BMJ si pone la domanda: probiotici **“friend or foe**, amici o nemici?”, affermando che, poiché esiste la convinzione che un approccio così "naturale" debba essere del tutto sicuro, si è assistito a un crescente interesse per i potenziali benefici per la salute ottenibili con la modifica del microbiota. Tutto ciò non è però possibile affermarlo con certezza senza una valutazione del rapporto rischio-beneficio, che dovrebbe sempre essere presente nella relazione di studi che si conducono su tali prodotti¹¹.

Probiotics: elixir or empty promise? (Probiotici: elisir o promessa vuota) è il titolo di un Editoriale di *Lancet*¹². Tra l'altro è scritto: *“Il microbiota intestinale è stato chiamato in causa in malattie che vanno dall'obesità alla malattia di Parkinson e alla depressione.*

Non c'è da meravigliarsi quindi che i probiotici commerciali abbiano acquisito una popolarità diffusa e ora si stima che gestiscano nel mondo un mercato da 37 miliardi di dollari. Ma con la ricerca sul microbioma ancora nella sua infanzia, **prove crescenti suggeriscono che l'uso sia commerciale che clinico dei probiotici supera la scienza**. I risultati di studi clinici sono contrastanti e spesso di bassa qualità, anche se i risultati di metanalisi suggeriscono che i probiotici possono essere utili nel trattamento di alcune condizioni.

È importante sottolineare che i pazienti con patologie gastrointestinali non sono gli unici a prendere probiotici. Solo negli Stati Uniti 9 milioni di persone assumono regolarmente integratori probiotici, con relativi benefici promessi che vanno da una digestione e funzione immunitaria migliorate, al miglioramento della salute mentale e alla prevenzione di malattie cardiache. Tuttavia, manca la dimostrazione di tali benefici e, poiché i probiotici sono spesso venduti come integratori, i produttori di molti paesi non sono tenuti a fornire dati sulla loro sicurezza ed efficacia. La grande diffusione dei prodotti probiotici suggerisce che, nel peggiore dei casi, sono considerati innocui. Sono stati sollevati però alcuni problemi di sicurezza, tra cui il rischio di contaminazione, la possibilità di fungemia o batteriemia (in particolare in soggetti immunocompromessi, anziani o in particolari condizioni critiche), la crescita eccessiva batterica nel piccolo intestino e la resistenza agli antibiotici.

Da aggiungere alle preoccupazioni: gli studi clinici sui probiotici non hanno riportato costantemente outcome di sicurezza. Mentre la logica che sta dietro ai probiotici potrebbe apparire sicura, è chiaro che abbiamo ancora molta strada da fare prima di comprendere la complessità del microbiota e gli effetti - buoni e cattivi - che potrebbero presentare tali composti. Tutti gli individui hanno un microbioma intestinale specifico e gli effetti di batteri differenti su persone diverse sono verosimilmente altamente variabili; se è così, l'uso dei probiotici potrebbe persino necessitare di essere personalizzato per ottenere benefici ottimali. I prodotti disponibili in commercio potrebbero non contenere i ceppi o le quantità di batteri corretti per fornire benefici, e la maggior parte dei supplementi probiotici contengono solo ceppi singoli, semplificando enormemente la complessità del microbiota.

Assumere un integratore per migliorare la salute è certamente una prospettiva allettante, e tuttavia chi cerca di aiutare il proprio microbiota intestinale lo potrebbe far meglio consumando una dieta sana e varia. Nel frattempo, sono necessari studi clinici rigorosi per dimostrare i potenziali benefici per la salute e per confermare se i probiotici sono elisir o solo vuote promesse”.

Are probiotics money down the toilet? Or worse? (I probiotici sono soldi buttati nella toilette? O peggio?) è riporato in un articolo di **Medical News & Perspective-JAMA** di febbraio 2019¹³. E' un titolo particolarmente tagliente e caustico riservato dalla rivista americana ai probiotici, conseguente alla valutazione dei risultati degli studi più recenti su di essi e, in particolare, quelli israeliani^{3,4}.

A commento dello studio di Zmora³. (Scheda 3), l'opinionista di JAMA sottolinea l'esistenza della "permissività" di alcuni soggetti alla colonizzazione da parte dei probiotici, al contrario di altri in cui è dimostrata la "resistenza", e pertanto tali prodotti non dovrebbero essere universalmente somministrati come integratori "a taglia unica", ma adattati ai bisogni di ciascun individuo.

Nel secondo studio israeliano di Suez e coll.⁴, relativo a un'indicazione consueta e diffusa dei probiotici per il ripristino del microbiota intestinale dopo terapia antibiotica, sono sottolineati i risultati emersi, sorprendenti e del tutto inattesi. Dopo la distruzione di gran parte del microbiota originario causato dalla antibiotico-terapia, nessuno degli individui trattati con probiotici è apparso resistente alla loro colonizzazione, ma con un prezzo da pagare: nel gruppo trattato con probiotici, i batteri intestinali originari hanno impiegato tempi più lunghi per il loro ripristino rispetto al gruppo non trattato, e la stessa cosa si è verificata per il ripristino del profilo di espressione genica intestinale (microbioma naturale), inibito per un periodo di follow-up medio di 6 mesi.

Secondo alcuni esperti questi dati, e quelli non positivi derivati da altri studi, non devono essere sottovalutati, in quanto la persistenza di alterazioni della flora intestinale provocate dai probiotici potrebbe nel tempo provocare effetti avversi in coloro che li consumano. Quanti consigliano o propongono l'uso dei probiotici quando sono stati prescritti antibiotici dovrebbero porsi domande del tipo: "Sto facendo la cosa giusta?"

Dicendo ai pazienti di prendere probiotici, sto ritardando il normale recupero dei microrganismi originari?. In attesa di ulteriori conoscenze e, soprattutto, dei risultati di studi clinici su patologie

in cui i probiotici sono attualmente utilizzati, *American Gastroenterological Association* consiglia che **"in generale, i probiotici non dovrebbero essere usati indiscriminatamente"**¹⁴

Per chi intende approfondire l'argomento, si consiglia la lettura di "I PROBIOTICI", articolo scritto da Lucio Capurso, primario emerito gastroenterologia San Filippo Neri, Roma, pubblicato nel 2016 in *Recenti Progressi in Medicina*§.

Oltre a presentare le varie specie utilizzate come probiotici e i loro meccanismi d'azione, l'autore elenca i numerosi criteri necessari per il loro utilizzo, tra cui sicurezza, stabilità genetica, resistenza ai fagi, tolleranza all'ambiente acido, succhi intestinali, bile, attività antagonista verso patogeni G, effetti validati e documentati sulla salute, ecc.

In sintesi, le specie microbiche utilizzate devono rispettare le seguenti caratteristiche:

- essere sicure per l'impiego umano;
- non essere portatrici di antibiotico-resistenze acquisite e/o trasmissibili;
- essere attive e vitali a livello intestinale in quantità tale da giustificare gli eventuali effetti benefici;
- essere in grado di aderire alla mucosa intestinale, persistere e moltiplicarsi;
- essere in grado di conferire un beneficio fisiologico.

A tale scopo è necessaria l'attuazione di studi clinici in grado di documentare tali caratteristiche, ma, mentre il numero degli articoli scientifici sul loro uso in campo medico è in crescita costante, la loro qualità è molto eterogenea.

Viene pertanto suggerito che quanti intendono dimostrare l'utilità e la sicurezza di un probiotico mediante una ricerca clinica dovrebbero seguire le seguenti indicazioni:

1. Prima di iniziare lo studio, formulare sempre un'ipotesi precisa e concreta con parametri ed endpoint appropriati discriminando fra un trial disegnato per testare un'ipotesi e uno per sostanziare un definito vantaggio per la salute.
2. Utilizzare una dose disponibile in prodotti commerciali.
3. Garantire un *sample size* sufficiente, tale da assicurare una potenza adeguata al raggiungimento della significatività statistica, supportando o respingendo l'ipotesi enunciata a priori, tenendo in considerazione gli aggiustamenti necessari per i test multipli.
4. Assicurare un'appropriata durata del trial per raggiungere gli end point previsti.
5. Arruolare volontari, se necessari, che riflettano la popolazione generale (per es., età, sesso, BMI).
6. Caratterizzare il prodotto probiotico, includendo dimostrazioni della sua vitalità e delle sue caratteristiche biologiche e genetiche all'inizio e al termine dello studio.

L'autore dell'articolo richiama infine l'attenzione sul fatto che quanti sono interessati al problema "probiotici" devono avere un ruolo definito ed incisivo perché si giunga ad un corretto ed utile loro impiego. Più specificamente, si suggerisce che:

- i ricercatori devono generare dati di alta qualità che possano avere un impatto positivo sulla salute;
- l'industria deve chiedere e utilizzare prodotti di alta qualità e che garantiscano margini di guadagno con claim validati e comprensibili;
- le autorità regolatorie devono proteggere i consumatori;

§. reperibile nel sito:

http://www.recentiprogredi.it/r.php?v=2296&a=24682&l=326890&f=allegati/02296_2016_06/fulltext/05_Capurso%20L%20-%20Probiotici.pdf

GLOSSARIO DEI TERMINI PRESENTI NEGLI STUDI RIPORTATI NELL'ARTICOLO

Microbioma - Totalità del patrimonio genetico dei microrganismi che vivono sopra e dentro il corpo umano. Riveste un ruolo centrale, anche se ancora non ben definito, sullo stato di salute dell'uomo, il suo metabolismo ed interazione con i farmaci.

Microbiota - Insieme dei microrganismi - batteri, funghi, protozoi e virus - che il microbioma è in grado geneticamente di esprimere e che colonizzano tutti i distretti dell'organismo umano, con l'eccezione del cervello e del sistema circolatorio. Microbioti di diverso tipo colonizzano l'organismo, vivono in simbiosi con l'ospite e non si può vivere senza di loro. Nelle varie aree del corpo non si riscontrano gli stessi microrganismi la cui proliferazione e sviluppo dipendono, oltre che dal microbioma, da vari altri fattori (sostanze nutritive disponibili, condizioni di umidità, presenza o assenza di ossigeno, valori di pH e altro). Si hanno pertanto microbioti cutaneo, orofaringeo, vaginale e, più importante per numero di microrganismi, intestinale.

Microbiota gastrointestinale (GI) - Insieme dei microrganismi (circa 1000 specie) che risiedono nel tratto gastrointestinale umano, soprattutto colon ed intestino tenue. E' conosciuto anche come flora batterica GI. Svolge diverse funzioni determinanti per la salute: influenza lo sviluppo delle cellule della mucosa intestinale; serve come barriera contro la proliferazione di microrganismi patogeni stimolando le difese immunitarie; è fonte di energia e di sostanze nutritive; influenza diverse vie del metabolismo dei carboidrati e dei lipidi. Il microbiota GI (come quello degli altri distretti) può quindi essere considerato, a tutti gli effetti, un organo che co-evolve con l'essere umano per raggiungere una relazione simbiotica che porta ad una fisiologica omeostasi.

Caratterizzazione del microbioma - Significa analisi del materiale genetico del microbiota, seguendo due step: il primo processando i campioni biologici ed estraendone il DNA, il secondo sequenziandolo in modo da trovare l'ordine delle basi nucleiche lungo la catena del DNA.

Human Microbiome Project (HMP) - Progetto della NIH USA (corrispondente progetto europeo: MetaHIT) il cui obiettivo è di studiare le popolazioni microbiche presenti in differenti siti del corpo umano ed analizzare la possibile relazione tra comunità batteriche e salute umana. Tra l'altro, prevede il sequenziamento del microbioma intestinale umano.

Sequenziamento shotgun del microbioma - Sequenziamento di frammenti random su un campione derivato da un pool di microrganismi del microbioma.

Metagenoma - Insieme dei diversi materiali genetici complessivamente derivanti dalle diverse specie presenti in un determinato ambiente; per esempio il materiale genetico dell'uomo e quello derivante dal suo microbioma, rappresenta il metagenoma umano. Mentre il genoma di un individuo è statico, il suo metagenoma è dinamico, essendo condizionato dalle modifiche a cui vanno incontro le diverse specie microbiche con cui esso è in simbiosi.

Metagenomica - Scienza che con vari metodi e strumenti (tecnologia di sequenziamento del DNA, bioinformatica, ecc.) studia il metagenoma.

Valutazioni omiche - Metodi che utilizzano tecnologie di analisi in grado di produrre un numero assai elevato di dati, utili per la descrizione e l'interpretazione del sistema biologico studiato. Sono costituiti da sequenziamento del DNA (genomica), valutazione dei livelli di RNA (trascrittomica), processi di metilazione (epigenomica), studio delle interazioni tra proteine (proteomica); ecc.

Probiotici - Preparati di microrganismi vivi, utilizzati nella pratica clinica per un'ampia varietà di patologie, ma anche molto consumati da individui sani al fine di ottenere vari benefici per la salute, una migliore qualità di vita e la prevenzione di malattie. Sono proposti per prevenire e migliorare il decorso di disturbi digestivi come diarrea acuta, nosocomiale e associata agli antibiotici; disturbi allergici come dermatite atopica (eczema) e rinite allergica nei neonati; diarrea associata a *Clostridium difficile* e alcuni disturbi infiammatori intestinali negli adulti; come coadiuvanti nel trattamento di disturbi metabolici, tra cui obesità, sindrome metabolica, steatosi epatica non alcolica e diabete di tipo 2. I meccanismi di azione dei probiotici, che sono diversi, eterogenei e ceppo specifici, hanno ricevuto scarsa attenzione.

Prebiotici - Costituenti di alimenti non vitali, non digeribili o assorbibili da parte dell'ospite (inulina, frutto-oligosaccaridi, galatto-oligosaccaridi, ecc), in grado di stimolare selettivamente lo sviluppo o l'attività di specifici batteri del microbiota conferendo benefici alla salute.

Simbiotici - Preparati contenenti sia uno o più ceppi probiotici sia un ingrediente prebiotico.

Alimenti/integratori con probiotici - Alimenti che contengono, in numero sufficientemente elevato, microrganismi probiotici vivi e attivi, in grado di raggiungere l'intestino, moltiplicarsi ed esercitare un'azione di equilibrio sul microbiota intestinale mediante colonizzazione diretta.

Trapianto di microbiota fecale - Trasferimento dell'intero complesso di microrganismi fecali da un donatore sano nel tratto intestinale di un ricevente al fine di normalizzare o modificare la composizione e la funzione del microbiota intestinale

Riferimenti bibliografici

1. Rao SSC et al. Brain foginess, gas and bloating: a link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis. *Clin Transl Gastroenterol* 2018 Jun 19; 9:162. doi: 10.1038/s41424-018-0030-7
2. Bafeta A et al. Harms reporting in randomized controlled trials of interventions aimed at modifying microbiota: a systematic review. *Ann Int Med* 2018 August 21;169:240-47
3. Zmora N et al. Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features. *Cell* 2018 Sep 6; 174:1388-1405.e21
4. Suez J et al. Post-antibiotic gut mucosal microbiome reconstitution is impaired by probiotics and improve by autologous FMT. *Cell* 2018 Sep 6; 174:1406-1423.e16
5. Oliveira BCM et al. Probiotic product enhances susceptibility of mice to cryptosporidiosis *Appl Environ Microbiol.* 2018 Oct 17;84(21). pii: e01408-18. doi: 10.1128/AEM.01408-18
6. Schnadower D et al. Lactobacillus rhamnosus GG versus placebo for acute gastroenteritis in children. *N Engl J Med* 2018 Nov 22; 379:2002-14. doi: org/10.1056/NEJMoa1802598
7. Freedman SB et al. Multicenter trial of a combination probiotic for children with gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2018 Nov 22; 379:2015-26. doi: 10.1056/NEJMoa1802597
8. Pallin DJ. Probiotics not beneficial for children with gastroenteritis. *N Engl J Med Journal Watch* 2018; November 21 In <https://www.jwatch.org/na47909/2018/11/21/probiotics-not-beneficial-children-with-gastroenteritis>
9. La Mont JT. Probiotics for children with gastroenteritis. *N Engl J Med* 2018; 379:2076-7.doi:10.1056/NEJMe1814089. pmid:30462932
10. Ong TG et al. Probiotics to prevent infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Mar 13;3:CD012473. doi: 10.1002/14651858.CD012473.pub2
11. Mayor S. Sixty seconds on probiotics. *BMJ.* 2018 Jul 17;362:k3134. doi: 10.1136/bmj.k3134)
12. Probiotics: elixir or empty promise? *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* Editorial 2019; Feb;4(2):81. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30415-1
13. Abbasi J. Are probiotics money down the toilet? Or worse? *JAMA* 2019 Feb 19; 321(7):633-635. doi: 10.1001/jama.2018.20798.
14. AGA's interpretation of the latest probiotics research. Sept 26, 2018 In <https://www.gastro.org/press-release/agas-interpretation-of-the-latest-probiotics-research>

STUDI DEL 2018 DI PARTICOLARE INTERESSE PER LA MEDICINA GENERALE

Tratto da: *Canadian Family Physician* 2019; 65: 260-63. In <http://www.cfp.ca/content/65/4/260.long>.

Essere aggiornati sui tanti argomenti della letteratura medica pertinenti la medicina delle cure primarie rappresenta una sfida praticamente impossibile. Per tale motivo, ogni anno in Canada, un gruppo di esperti pubblica su *Canadian Family Physician* una recensione di studi di alta qualità, in cui sono stati affrontati problemi che, nell'anno precedente, hanno avuto una significativa rilevanza per la pratica della Medicina Generale. Nell'articolo del 2019 sono sinteticamente presentati 10 studi riguardanti i seguenti temi: prevenzione primaria di patologie cardiovascolari, diete per il controllo del peso, sintomi vulvovaginali in menopausa, gestione del dolore con oppiacei o non oppiacei, cistite ricorrente, impiego di omega-3, icosapent ed outcome cardiovascolari, eczema pediatrico, convulsioni febbrili, target glicemici¹. A questi argomenti top ne sono brevemente citati altri 6 considerati importanti, anche se di secondo livello, ma ritenuti clinicamente utili per la pratica della medicina di famiglia¹. InfoFarma ha ritenuto utile riprendere, con modifiche, quanto riportato nell'articolo di *Canadian*, ampliandolo, per chi fosse interessato, in una serie di schede riassuntive degli studi citati (**Allegato**).

I TEMI DELLE 10 RICERCHE RECENSITE E I QUESITI POSTI

1. In prevenzione primaria l'assunzione giornaliera di acido acetilsalicilico (ASA) a basso dosaggio migliora gli outcome cardiovascolari (CV)? VEDI SCHEDA N.1

Nel 2018 sono apparsi in letteratura tre grandi studi randomizzati e controllati di prevenzione primaria di patologie cardiovascolari (CVD), in cui è stata posta a confronto l'assunzione giornaliera di 100 mg di ASA vs placebo. Gli studi sono stati attuati rispettivamente in:

- 12.546 adulti (età media 64 anni, 70% maschi) a rischio moderato (10-20%) di CVD seguiti per 5 anni²;
- 15.480 pazienti con diabete di tipo 2 (età media 63 anni, 63% maschi) seguiti per 7,4 anni³;
- 19.114 anziani (età media 74 anni; 44% maschi) seguiti per 4,7 anni⁴⁻⁶.

La sintesi degli studi è riportata nella **Scheda n. 9**.

In base ai risultati delle tre indagini³⁻⁶, l'assunzione continuativa di ASA 100 mg/die non trova alcuna ragione in prevenzione primaria, anche nel soggetto con diabete mellito, e ciò per il fatto che, rispetto ai trattati con placebo, non migliorano gli outcome CV, mentre determina un aumentato rischio di emorragia e di mortalità e nessuna differenza relativa di endpoint funzionali importanti quali disabilità cognitiva e fisica.

2. Per conseguire una perdita di peso quale dieta è migliore, quella a basso contenuto di carboidrati o a basso contenuto di grassi? VEDI SCHEDA N.2

Per rispondere al quesito è stato attuato uno studio, pubblicato su *JAMA*, in cui sono state poste a confronto due tipi di diete, a basso contenuto di grassi o a basso contenuto di carboidrati, in soggetti obesi non diabetici seguiti per un anno⁷. Nel contempo, si è voluto studiare se l'assetto genetico e la dinamica glucosio/insulina degli individui possono modificare gli effetti delle diete (**Scheda n. 10**). Dall'indagine non è emersa nessuna differenza statisticamente significativa di perdita di peso tra trattati con una dieta a basso contenuto di grassi ed una a basso contenuto di carboidrati, il che significa che non esiste una dieta ipocalorica più efficace dell'altra, indipendentemente dalla sua composizione. L'altro risultato significativo dello studio è che l'effetto sulla perdita di peso non è influenzato dall'assetto genetico e dalla dinamica glucosio/insulina degli individui.

3. Per migliorare i sintomi vulvovaginali delle donne in menopausa come conviene operare? VEDI SCHEDA N.3

La vulvovaginite atrofica è una condizione molto fastidiosa sperimentata da circa il 50% delle donne in post-menopausa. I sintomi ad essa correlati vanno da prurito vaginale, dolore, dispareunia a frequenza e urgenza urinaria con o senza incontinenza. I trattamenti più comunemente raccomandati prevedono l'utilizzo di estrogeni (estradiolo) in compresse vaginali e creme lubrificanti locali. Uno studio ha inteso confrontare questi due metodi di trattamento con placebo⁸ (**Scheda n. 11**). Dopo 12 settimane di trattamento, l'attenuazione della sintomatologia vulvovaginale indesiderata è risultata simile tra donne trattate con estradiolo, gel vaginale idratante a lunga durata o placebo. In altri termini, il trattamento sostitutivo con estrogeni vaginali e l'utilizzo di creme lubrificanti locali, generalmente considerate utili opzioni curative, non si sono dimostrate più efficaci del placebo, il che evidenzia la necessità reale di ricercare nuove terapie in grado di affrontare, e possibilmente risolvere, questa condizione comune tra le donne in post-menopausa e di forte impatto sociale.

4. Per il trattamento del mal di schiena cronico e del dolore osteoartrosico sono più efficaci i farmaci oppiacei o i non oppiacei? VEDI SCHEDA N.4

Il dolore cronico moderato-grave a carico della schiena o quello artrosico di anca o ginocchio sono condizioni molto diffuse e frustranti, tra l'altro affrontate con terapie antalgiche a base di farmaci non oppiacei od oppiacei. L'impiego a lungo termine degli oppiacei, pur in carenza di dati di buona qualità in grado di evidenziare benefici e danni comparativi con farmaci non oppiacei, è diventato un approccio comune nella gestione del dolore muscoloscheletrico cronico moderato-grave. Lo studio preso in esame è stato programmato per valutare comparativamente nel lungo periodo (> 12 mesi) rischi e benefici di terapie con farmaci oppiacei o non oppiacei in questi tipi di algie⁹. (**Scheda n. 12**). In base ai risultati della ricerca è emerso che, nell'arco di 12 mesi, l'efficacia degli oppiacei non appare superiore a quella dei non oppiacei nel migliorare la funzionalità correlata al dolore. I risultati non supportano l'inizio della terapia con oppiacei per il mal di schiena cronico da moderato a grave, o per quello osteoartrosico di anca o ginocchio. Da non sottovalutare il numero significativamente maggiore di eventi avversi provocato dagli oppiacei rispetto ai non oppiacei.

5. Aumentando l'apporto quotidiano di acqua si riducono nelle donne le infezioni ricorrenti del tratto urinario? VEDI SCHEDA N.5

In uno studio clinico controllato è stato valutato, nell'arco di un anno, se l'aumento del consumo di acqua giornaliera (1,5 litri in più), rispetto a quello regolare, era in grado di prevenire l'insorgenza di cistiti ricorrenti¹⁰ (**Scheda n. 13**). Rispetto all'anno precedente, è stato evidenziato che la media delle recidive di cistite si era quasi dimezzata nel gruppo con un apporto di acqua di 1,5 litri/die in più. Episodi complessivi di cistite nei due gruppi: 327, di cui 111 nel gruppo acqua in più e 216 nel gruppo di controllo. Lo studio dimostra in modo attendibile un'indicazione da sempre consigliata, cioè di idratare maggiormente chi va incontro a recidive di cistite, ma mai documentata con dati concreti.

6. Gli omega-3 riducono la patologia cardiovascolare nei pazienti diabetici e migliorano i sintomi della sindrome dell'occhio secco? VEDI SCHEDA N.6

Per studiare la possibilità che gli omega-3 possano esercitare un effetto benefico nella prevenzione primaria di eventi cardiovascolari (CV) sono stati condotti due grandi studi clinici controllati, uno su pazienti diabetici senza patologia CV accertata¹¹, l'altro nella popolazione generale¹². In questo secondo studio, VITAL, si è indagato anche in merito alla capacità degli omega-3 di prevenire l'insorgenza di neoplasie. Tali indagini sono riportate in forma sintetica nella **Scheda n. 14** e, in modo più dettagliato, nel n. 1 di InfoFarma di Marzo 2019¹³.

Un terzo studio sugli omega-3 ha inteso verificare se, rispetto al placebo, tali prodotti siano efficaci nella sindrome dell'occhio secco¹⁴ (**Scheda n. 14**). I risultati dei tre studi suggeriscono che gli omega-3 non sono meglio del placebo nel ridurre la patologia CV, le neoplasie o la mortalità, così come nel migliorare i sintomi della sindrome dell'occhio secco.

7. Icosapent è in grado di migliorare gli outcome cardiovascolari in pazienti con storia di diabete o di patologia cardiovascolare?. VEDI SCHEDA N.7

Lo studio denominato REDUCE-IT è stato progettato per valutare l'efficacia di icosapent etile, rispetto a placebo, nel ridurre eventi cardiovascolari in pazienti ad alto rischio CV ed elevata trigliceridemia¹⁵. (**Scheda n. 15**). Icosapent è l'estere etilico dell'acido eicosapentanoico (EPA), uno dei componenti degli acidi grassi omega-3.

Nell'indagine sono stati coinvolti oltre 8000 adulti (età media 64 anni, 71% maschi, 58% diabetici, 71% con esistente patologia CV, tutti in trattamento con statine) suddivisi a random in due gruppi seguiti per 5 anni: uno trattato con icosapent (2 g) due volte al giorno, l'altro con placebo. A 5 anni, patologie CV si sono verificate nel 17,2% nei trattati con icosapent rispetto al 22% del gruppo placebo (HR 0,75; IC 95% 0,68-0,83; NNT=21). In particolare, ictus, infarto miocardico e morte CV si sono verificati meno frequentemente nel gruppo con icosapent (11,2%) rispetto al placebo (14,8%) (HR 0,74; IC 95% 0,65-0,83; NNT=28). La fibrillazione atriale è risultata più frequente nel gruppo icosapent (5,3%) rispetto al placebo (3,9%, NNH = 72). Icosapent ha ridotto i livelli dei trigliceridi di circa il 20% rispetto al placebo. I dati emersi da REDUCE-IT sono particolarmente interessanti, anche perché giungono dopo numerosi studi negativi con l'impiego supplementare di omega-3. Un aspetto di questo studio è che il farmaco è stato utilizzato a una posologia più elevata di acido eicosapentenoico purificato (4 g/die) rispetto a quanto è stato testato in altri studi clinici. REDUCE-IT è riportato in forma sintetica nella **Scheda n. 15** e, in modo più dettagliato, nel n. 1 di InfoFarma di Marzo 2019¹³.

8 Il paracetamolo è in grado di prevenire le convulsioni febbrili ricorrenti nel bambino? VEDI SCHEDA N.8

La convulsione febbrile nell'infanzia è una crisi generalizzata che può insorgere quando la temperatura corporea del bambino sale rapidamente; può ripetersi nell'arco di 24 ore con uno o più episodi critici nel corso della stessa manifestazione. Lo studio è stato progettato per valutare se il paracetamolo è in grado di ridurre tali recidive¹⁶ (**Scheda n. 16**). Nello studio clinico controllato sono stati arruolati 438 bambini (6-60 mesi, 54% maschi, con 1 convulsione e febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$), di cui 229 inclusi a random nel gruppo paracetamolo (10 mg/kg per via rettale alla presentazione in ospedale e ogni sei ore fino a 24 ore dopo l'insorgenza dell'episodio febbrile, se la febbre restava $\geq 38^{\circ}\text{C}$) e 209 nel gruppo nessun trattamento antipiretico nelle 24 ore dall'insorgenza. A 24 ore, le crisi ricorrenti si sono verificate meno frequentemente nei bambini trattati con paracetamolo (9%) rispetto al 24% del gruppo nessuna terapia (NNT=7). Si noti che questo studio è stato condotto in Giappone, dove la recidiva di convulsione febbrile è più frequente.

9 Gli additivi emollienti da bagno possono migliorare i sintomi dell'eczema nei bambini? VEDI SCHEDA N.9

Lo studio ha inteso testare se gli additivi emollienti da bagno, in aggiunta alle cure standard, sono in grado di determinare un miglioramento dell'eczema atopico e la qualità della vita del bambino¹⁷ (**Scheda n. 17**). Lo studio, pragmatico multicentrico, condotto a random su 483 bambini inglesi tra 1 e 11 anni con eczema atopico in maggior parte di grado moderato (età media 5 anni, 49% maschi, 84% bianchi), ha dimostrato che gli emollienti da bagno non migliorano statisticamente o clinicamente la manifestazione eczematosa infantile.

10. Quale può essere il target ottimale dell'emoglobina glicata (HbA1c) nei soggetti diabetici adulti (donne gravide escluse)? VEDI SCHEDA N.10

Appare tuttora incerto il target ideale di HbA1c da raggiungere in modo che siano bene bilanciati benefici e rischi della terapia antidiabetica. Le linee guida (LG) per il trattamento di tale patologia, in buona parte, raccomandano valori di HbA1c $\leq 7\%$, anche se in molte di esse si consiglia di personalizzare il target sulla base delle caratteristiche dei singoli pazienti. Da *American College of Physicians* (ACP) sono state prese in esame le raccomandazioni di 6 LG di importanti organismi scientifici specificamente indirizzate agli obiettivi di HbA1c in adulti (donne gravide escluse), esaminando e valutando quale potrebbe essere il target ottimale da raggiungere¹⁸ (**Scheda n. 18**). In base a questa analisi, ACP ha formulato i suggerimenti di seguito riportati.

- Si raccomanda ai medici di personalizzare gli obiettivi per il controllo della glicemia, e ciò sulla base di una discussione con i pazienti in merito a benefici e rischi della terapia farmacologica, alle loro preferenze, alla loro salute generale ed aspettativa di vita, all'onere del trattamento e al costo delle cure.
- Nella maggior parte dei pazienti con diabete di tipo 2 si dovrebbe puntare a un target di HbA1c compreso tra il 7% e l'8%.
- I medici dovrebbero ridurre l'intensità del trattamento se il livello di HbA1c è inferiore al 6,5%.
- In pazienti con aspettativa di vita inferiore a 10 anni a causa di età avanzata (≥ 80 anni), ricovero in casa di riposo o con patologie croniche (demenza, neoplasie, nefropatia terminale, grave BPCO, insufficienza cardiaca congestizia), il trattamento farmacologico dovrebbe tendere a minimizzare i sintomi dell'iperglicemia, evitando però di fissare un target preciso di HbA1c, in quanto in tale popolazione i danni di un trattamento intensivo superano i benefici.

STUDI IMPORTANTI MA CONSIDERATI DI SECONDO LIVELLO PER LA MEDICINA GENERALE

Di seguito è riportata una breve sintesi di altre 6 ricerche che gli esperti di *Canadian Family* considerano meno importanti dei precedenti, ma comunque ricchi di dati utilizzabili dai medici di Medicina Generale per migliorare la loro pratica professionale. Gli argomenti delle ricerche sono di seguito brevemente riassunti, mentre una descrizione più ampia è riportata in **Scheda 19**.

- **Prevenzione delle esacerbazioni asmatiche in ambito pediatrico:** in bambini asmatici con una esacerbazione nell'anno precedente e con controllo della patologia mediante inalazione giornaliera di steroidi a basso dosaggio, aumentare il dosaggio di 5 volte ai primi segni di ripresa della malattia (zona gialla) non aiuta a controllare i sintomi o il numero di esacerbazioni ma può determinare un rallentamento della crescita fisica¹⁹.
- **Prevenzione delle esacerbazioni asmatiche in adulti:** in adulti asmatici con controllo della patologia mediante inalazione giornaliera di steroidi a basso dosaggio, il ricorso in caso di peggioramento del controllo dell'asma ad un trattamento steroideo temporaneo autogestito incrementando di 4 volte il dosaggio impiegato, previene a 1 anno esacerbazioni asmatiche severe in 1 paziente su 15, causando però mugugno o disfonia in un paziente su 36²⁰.
- **HPV-test vs Pap-test per lo screening del cancro cervicale:** per individuare lesioni precancerose al collo dell'utero, il test del papillomavirus cervicale (HPV-test) ogni 4 anni è in grado di segnalare, in modo più precoce rispetto al Pap-test, la presenza del papilloma virus, permettendo di prevenire un numero maggiore di neoplasie intraepiteliali cervicali di grado 3 o peggiori (2 su 1000 donne) rispetto allo screening citologico ogni 2 anni (5 su 1000 donne)²¹. In altri termini, HPV-test è più sensibile del Pap-test nell'individuare un'infezione in corso da papilloma, mentre il secondo, in uno step successivo, permette di evidenziare un'eventuale lesione dovuta alla modificazione cellulare causata dal virus.
- **Effetti della duplice misurazione della pressione arteriosa.** La ri-determinazione della PA in ambito ambulatoriale medico è raccomandata quale strumento per accertare il valore pressorio reale dei pazienti. In uno studio effettuato nell'Ohio, i ricercatori hanno valutato il valore delle seconde letture della PA in occasione di 81.000 visite di assistenza primaria in pazienti ipertesi nel corso di un anno²². Le misurazioni iniziali erano $\geq 140/90$ mm Hg nel 39% delle visite. Le seconde letture sono state effettuate con 26.000 valori inizialmente elevati: il 36% di esse presentavano valori pressori $< 140/90$ mmHg, con una riduzione mediana della pressione sistolica di 8 mm Hg.

- **Antibiotici o intervento chirurgico in caso di appendicite?** In uno studio della durata di 5 anni condotto in Finlandia su oltre 500 pazienti con appendicite acuta non complicata, metà dei quali trattati con antibiotici e l'altra sottoposti ad atto operatorio, è stata dimostrata la fattibilità del solo trattamento antibiotico come alternativa iniziale alla chirurgia²³. Quasi due terzi dei pazienti sono stati trattati con successo con soli antibiotici ed hanno presentato complessivamente una recidiva del 39%, anche se con meno complicanze (7%) rispetto a quelli che avevano subito un'appendicectomia (24%).
- **Steroidi versus splint notturni nella sindrome del tunnel carpale.** In assistenza primaria, la sindrome del tunnel carpale (CTS) è di solito trattata empiricamente con splint notturni del polso o iniezioni di corticosteroidi, ma la loro efficacia comparativa non è conosciuta. In 25 centri di cure primarie inglesi è stato condotto uno studio in aperto in cui è stata confrontata una singola infiltrazione di 20 mg di metilprednisolone acetato con un uno split da indossare ogni notte²⁴. A 6 settimane, il gruppo infiltrazione ha presentato un miglioramento significativamente maggiore, rispetto al gruppo splint, del dolore e della sintomatologia e in molti altri endpoint. Tale miglioramento non è stato confermato a 6 mesi.

Riferimenti Bibliografici

1. Perry D et al. Top studies relevant to primary care from 2018 - From PEER. *Canadian Family Physician* 2019; 65: 260-63. In <http://www.cfp.ca/content/65/4/260.long>.
2. Gaziano J et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1036-46
3. ASCEND Study Collaborative Group Bowman L et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529-39
4. McNeil JJ et al. for the ASPREE Investigator Group Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018; 379:1499-1508
5. McNeil JJ et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1509-18.
6. McNeil JJ et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1519-28
7. Gardner CD et al. Effect of low-fat versus low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: the DIETFITS randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:667-79
8. Mitchell CM et al. Efficacy of vaginal estradiol or vaginal moisturizer vs placebo for treating postmenopausal vulvovaginal symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2018; 178:681-90
9. Krebs EE et al. Effect of opioid vs nonopioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip or knee osteoarthritis pain: The SPACE randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319:872-82
10. Hooton TM et al. Effect of increased daily water intake in premenopausal women with recurrent urinary tract infections: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2018;178:1509-15
11. The ASCEND Study Group Collaborativ. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1540-50
12. Manson JE et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer (VITAL). *N Engl J Med* 2019;380:23-32
13. Il punto sugli Omega-3. In <https://www.aulss9.veneto.it/index.cfm?action=mys.apridoc&iddoc=3026>
14. The Dry Eye Assessment and Management Study Research Group. n-3 Fatty acid supplementation for the treatment of dry eye disease. *N Engl J Med* 2018;378:1681-90
15. Bhatt DL et al. For the REDUCE Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22
16. Murata S et al. Acetaminophen and febrile seizure recurrences during the same fever episode. *Pediatrics* 2018;142(5). pii: e20181009. doi: 10.1542/peds.2018-1009
17. Santer M et al. Emollient bath additives for the treatment of childhood eczema (BATHE): multicentre pragmatic parallel group randomized controlled trial of clinical and cost effectiveness. *BMJ* 2018;3(361):k1332
18. Qaseem et al. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Hemoglobin A1c for glycemic control with pharmacologic therapy for nonpregnant adults with type 2 diabetes mellitus: A guidance statement update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2018 Apr 17;168(8):569-576. doi: 10.7326/M17-0939. Epub 2018 Mar 6).
19. Jackson DJ et al. Quintupling inhaled glucocorticoids to prevent childhood asthma exacerbations. *N Engl J Med* 2018;378:891-901
20. McKeever T et al. Quadrupling inhaled glucocorticoid dose to abort asthma exacerbations. *N Engl J Med* 2018; 378:902-10.
21. Ogilvie GS et al. Effect of screening with primary cervical HPV testing versus cytology testing on high-grade cervical intraepithelial neoplasia at 48 months: the HPV FOCAL randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:43-52.
22. Einstadter D et al. Association of repeated measurements with blood pressure control in primary care. *JAMA Intern Med* 2018;178:858-60
23. Salminen P et al Five-year follow-up of antibiotic therapy for uncomplicated acute appendicitis in the APPAC randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320(12):1259-65.
24. Chesterton LS et al. The clinical and cost-effectiveness of corticosteroid injection versus night splints for carpal tunnel syndrome (INSTINCTS trial): an open-label, parallel group, randomized controlled trial. *Lancet* 2018;392:1423-33

STUDIO TRASVERSALE SULL'USO DEI FARMACI ANTIDIABETICI IN TRE DISTRETTI DELL'ULSS 6 EUGANEA.

Sicurezza cardiovascolare e analisi dei costi.

Francesca Bano¹, Francesca Mannucci¹, Roberta Brischigliaro¹, Anna Chiara Frigo², Maria Cecilia Giron³, Anna Maria Grion¹

¹ UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale ULSS 6 Euganea, Padova

² Unità di Biostatistica, Epidemiologia e Salute Pubblica, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Università di Padova.

³ Edificio di Farmacologia "E. Meneghetti", Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Padova.

Introduzione

La malattia cardiovascolare è la principale causa di decesso nelle persone diabetiche ed esistono presupposti biochimici e patogenetici che identificano le ipoglicemie causate dai trattamenti con farmaci ipoglicemizzanti come un fattore di rischio per gli eventi cardiovascolari. Il possibile legame tra eventi ipoglicemici e rischio cardiovascolare è un argomento molto dibattuto in ambito diabetologico e numerosi sono infatti gli studi che hanno cercato di individuare eventuali nessi tra ipoglicemie ed eventi cardiovascolari¹⁻⁴

Ampio dibattito esiste in letteratura anche per quanto riguarda le terapie antidiabetiche. La metformina ha ampiamente dimostrato il suo effetto protettivo sulla mortalità CV⁵ se pur ridimensionato da alcune metanalisi⁶⁻⁹. Resta invece ancora controverso il rischio cardiovascolare determinato dalla terapia con sulfoniluree.¹⁰⁻¹³

Anche sui nuovi farmaci ovvero inibitori della dipeptidil peptidasi (i-DPP-4), agonisti del glucagon-like-peptide-1 (GLP-1a) e inibitori SGLT-2 vi sono numerose evidenze sulla

correlazione con il rischio cardiovascolare¹⁴⁻²³.

Appare chiaro che gli studi finora effettuati non sono in grado di dimostrare una riduzione del rischio cardiovascolare per tutte le classi di farmaci ipoglicemizzanti, ma è necessario attendere gli esiti di ulteriori analisi, in particolare dello studio GRADE²⁴, attesi nel 2020, che confronterà gli effetti cardiovascolari ottenuti somministrando a pazienti diabetici di tipo 2 che non rispondono più al trattamento con metformina in monoterapia, l'aggiunta di glimepiride (sulfanilurea), sitagliptin (inibitore DPP-4), liraglutide (analogo GLP-1) o insulina glargine.

Considerato quindi l'interesse sempre maggiore nel determinare come i farmaci ipoglicemizzanti utilizzati per il trattamento del diabete di tipo 2 possano modificare il rischio cardiovascolare (CV), è stato condotto uno studio osservazionale trasversale, approvato dal Comitato Etico dell'ULSS 6 Euganea, sulla popolazione diabetica di tre distretti socio sanitari dell'ULSS 6 Euganea (ex ULSS 16 di Padova).

Obiettivi dello studio

Obiettivo **primario** dello studio è stato quello di indagare l'eventuale associazione tra l'impiego di diverse classi di ipoglicemizzanti e la possibile insorgenza di eventi CV gravi nella coorte di pazienti diabetici di tipo 2.

Come obiettivo **secondario** si è valutato l'impatto economico del diabete in termini di costo delle ospedalizzazioni e dei dispositivi di automonitoraggio glicemico in relazione alla diversa terapia ipoglicemizzante assunta.

In entrambi i casi sono state confrontate le coorti di pazienti trattati con sulfoniluree e/o glinidi rispetto a quelle trattate con i nuovi farmaci (inibitori del DPP-4, analoghi del GLP-1 e inibitori di SGLT-2 da soli o in associazione con metformina e/o pioglitazone) in modo da valutare i relativi outcome cardiovascolari.

Materiali e Metodi

Lo studio è stato condotto utilizzando i database amministrativi della farmaceutica convenzionata, della distribuzione diretta e della distribuzione per conto (DPC), integrandoli con quelli contenenti le schede di dimissione ospedaliera (SDO), del Pronto Soccorso e dell'Assistenza Integrativa Regionale (AIR) per la parte dei consumi di presidi e diagnostici. La durata della malattia è stata calcolata utilizzando la data di rilascio dell'esenzione per patologia diabetica (013) in quanto il possesso dell'esenzione è stato riscontrato nella quasi totalità (> 90 %) dei pazienti diabetici. Questo dato è stato, inoltre, utilizzato per individuare i pazienti con diabete di tipo 1.

Criteri d'inclusione: tutti i pazienti adulti (di età \geq 18 anni) che nel corso dell'anno 2016 risultavano essere in trattamento cronico con terapia ipoglicemizzante (ATC A10*), e più precisamente tutti i pazienti che nel periodo in esame e in quello precedente (anno 2015) avessero ricevuto almeno 2 confezioni di farmaci ipoglicemizzanti per ciascun anno.

Sono stati invece **esclusi dallo studio:**

- Tutti i pazienti con codice di ricovero ICD-IX correlato al Diabete di tipo 1 (250.01; 250.03; 250.11; 250.13; 250.31; 250.63; 250.73; 250.81; 250.83;)
- Tutti i pazienti in trattamento con sola insulina ed identificati come pazienti diabetici di tipo 1 in quanto rispondenti ad uno dei seguenti criteri:
 - Età <30 anni;
 - Età compresa tra 30 e 40 anni con almeno 5 anni di storia di malattia;
 - Età superiore a 40 anni con almeno 15 anni di storia di malattia;

La durata della malattia è stata calcolata sulla base della data di rilascio dell'esenzione.

Individuazione delle coorti:

Tutti i pazienti diabetici di tipo 2 che sono stati individuati come idonei allo studio, sono poi stati assegnati univocamente ad una delle 5 coorti di seguito riportate, a seconda della tipologia di trattamento farmacologico e del relativo rischio di ipoglicemie in corso negli anni oggetto di studio:

- **GRUPPO A:** insulina in monoterapia;
- **GRUPPO B:** insulina associata a qualunque altro farmaco ipoglicemizzante;

- **GRUPPO C:** sulfoniluree e glinidi da sole o in associazione con altri farmaci (esclusa l'insulina);
- **GRUPPO D:** inibitori del DPP-4, analoghi del GLP-1 e inibitori di SGLT2 da soli o in associazione con metformina e/o pioglitazone;
- **GRUPPO E:** metformina, acarbiosio e pioglitazone da soli o in associazione tra di loro.

Nel caso in cui nel periodo osservato uno stesso paziente avesse assunto farmaci appartenenti a più categorie terapeutiche, questi è stato attribuito univocamente alla coorte di farmaco a maggiore rischio ipoglicemico (insulina > sulfoniluree > altri farmaci).

Utilizzando i flussi amministrativi sono stati quindi raccolti, nel periodo di osservazione, i dati relativi alle comorbidità cardiovascolari attraverso il consumo di almeno una confezione dei seguenti farmaci:

- ipertensione: ACE-inibitori/sartani (ATC=C09*) e/o betabloccanti (ATC=C07*) e/o calcio-antagonisti (ATC= C08*) e/o diuretici (ATC= C03*) e/o altri antipertensivi (ATC=C02*);
- dislipidemie: ipolipemizzanti (statine e/o omega-3 e/o fibrati e/o altri ipolipemizzanti) ATC = C10*;
- altre patologie cardiovascolari: terapia cardiaca (nitrati e/o glicosidi cardiaci, e/o antiaritmici e/o altra terapia cardiaca) ATC=C01*;
- altre patologie cardiovascolari che necessitano di antitrombotici (antitrombotici e/o antiaggreganti e/o eparine e/o antagonisti vitamina k) ATC= B01A*; e agli esiti cardiovascolari tramite i dati di ricovero per i

quali erano stati riportati come diagnosi principale e secondaria i seguenti codici ICD-IX:

- per scompenso cardiaco ICD-IX 428.* ;
- per infarto miocardico acuto ICD-IX 410.*;
- per cardiopatia ischemica utilizzando ICD-IX 411.*; ICD-IX 414.*;
- per angina ICD-IX 413.*;
- per ipoglicemia ICD-IX 250.30; ICD-IX 250.32; ICD-IX 250.80; ICD-IX 250.82;

Il confronto tra i due sottogruppi C e D è stato effettuato con il test di Wilcoxon della somma dei ranghi per le variabili quantitative, con il test chi-quadrato per le variabili categoriali. Per quanto riguarda l'analisi dell'associazione tra i sottogruppi di trattamento C e D e l'insorgenza di eventi cardiovascolari che hanno portato all'ospedalizzazione, è stato considerato un modello di regressione logica multivariato aggiustato per i fattori sesso, età e uso di farmaci cardiovascolari.

Poiché lo studio è di tipo osservazionale e quindi non è possibile escludere un bias di selezione, è stata anche applicata una analisi utilizzando il metodo del propensity score. Attraverso un modello di regressione logistica è stato stimato il propensity score predicendo l'utilizzo del particolare gruppo di farmaci, C o D, includendo le variabili categoriali sesso e utilizzo di farmaci CV e la variabile quantitativa età. I soggetti dei gruppi C e D sono stati appaiati in rapporto 1:1 per sesso e utilizzo di farmaci CV mentre per l'età è stato impiegato un algoritmo greedy nearest neighbour utilizzando una massima differenza di 0,2 volte la deviazione standard della trasformazione logit del propensity score. È stata utilizzata la differenza standardizzata per valutare la bontà

dell'appaiamento, considerando una differenza $\leq 0,2$ come indicativa di un buon bilanciamento.

L'impatto del gruppo di trattamento sull'insorgenza di eventi CV che hanno portato all'ospedalizzazione è stato poi valutato sui dati ottenuti con l'appaiamento con un modello di regressione logistica univariata condizionata.

Risultati

La popolazione dello studio, identificata in base ai criteri di inclusione, comprende complessivamente 17.660 pazienti, residenti nell'ex ULSS 16 di Padova in terapia cronica con farmaci antidiabetici nel 2016. Da questa coorte sono stati esclusi 1.719 pazienti in quanto identificati come pazienti diabetici di tipo 1.

Osservando il dato della ripartizione dei soggetti diabetici in terapia all'interno dei 5 gruppi dello studio (Tabella 1), prevalgono il gruppo C (35,3%) ed il gruppo E (38,1%), ovvero,

Il risultato dei modelli di regressione logistica è stato espresso come valore della significatività statistica p, odds-ratio e relativo intervallo di confidenza al 95%. La significatività statistica è stata fissata al livello del 5%.

rispettivamente, i soggetti trattati con sulfoniluree e con metformina che corrispondono alle terapie di prima linea, a dimostrazione che la scelta prescrittiva è in accordo con le linee guida terapeutiche regionali²⁵. Un'alta percentuale di pazienti di ciascun gruppo risulta in terapia con le diverse classi di farmaci CV in una percentuale simile tra i vari gruppi tranne che per i pazienti del gruppo A. Ciò potrebbe essere dovuto alla presenza di pazienti con diabete di tipo 1 in questo gruppo "sfuggiti" ai criteri di esclusione

Tabella 1: Distribuzione per età, sesso, terapia concomitante e outcome dei vari gruppi

	Gruppo A	Gruppo B	Gruppo C	Gruppo D	Gruppo E
N 15.941 (100%)	1.085 (6,8%)	1.670 (10,5%)	5.632 (35,3%)	1.474 (9,3%)	6.080 (38,1%)
ETA Media (DS)	67,2 (15,2)	69,4 (12,3)	74,4 (10,8)	69,0 (11,3)	71,1 (11,3)
% SESSO (M)	58,1	55,7	55,9	59,6	55,9
% trat. antiipertensivo	54,5	83,5	79,8	80,7	79,6
% trat. ipolipemizzante	38,4	70,1	60,3	69,7	60,7
% trat. antitrombotico	43,0	59,8	51,8	53,9	49,2
% altra terapia cv	10,9	13,2	9,7	9,8	8,7
% Uso di farmaci cv	62,8	90,7	89,5	91,5	90,2
% Ricoveri x eventi cv	10,0	7,5	4,4	4,5	3,0
% Ricoveri per ipoglicemie	1,4	1,1	0,5	0,3	0,1

Per quanto riguarda le ospedalizzazioni per eventi CV, si riscontra una maggiore incidenza nei gruppi A (10%) e B (7,5%), insulina da sola o in associazione. Anche i ricoveri per eventi di ipoglicemia sono maggiori in questi due gruppi. Sulla base di questi risultati sono stati quindi confrontati in particolare i gruppi C e D e dall'analisi statistica di alcune variabili emergono tra i due gruppi alcune differenze significative (tabella 2):

- maggiore prevalenza di maschi nel gruppo D (59,6% vs. 55,9%, $p=0,0103$);
- età media più alta nel gruppo C con un valore di 74,4 anni (ds=10,8) vs. 69 anni nel gruppo D (ds=11,3) ($p<0,0001$);
- maggiore utilizzo dei farmaci CV con un consumo del 91,5% nel gruppo D vs. 89,5% nel gruppo C ($p=0,0202$);
- in generale non si osservano invece differenze statisticamente significative per quanto riguarda le varie cause di ricoveri CV.

Tabella 2: Confronto dei gruppi C e D per caratteristiche dei pazienti, uso di farmaci CV e ricoveri.

VARIABILI	GRUPPO C (n=5.632)	GRUPPO D (n=1.474)	P-VALUE
M/F n (%)	3.149/2.483 (55,9/44,1)	879/595 (59,6/40,4)	0,0103
ETÀ media(ds)	74,4 (10,8)	69,0 (11,3)	<0,0001
USO DI FARMACI CARDIOVASCOLARI n (%)	5.039 (89,5)	1.349 (91,5)	0,0202
antipertensivi n (%)	4.492 (79,8)	1.189 (80,7)	0,4391
ipolipemizzanti n (%)	3.394 (60,3)	1.027 (69,7)	<0,0001
antitrombotici n (%)	2.915 (51,8)	795 (53,9)	0,1363
altra terapia cardiaca n (%)	545 (9,7)	144 (9,8)	0,9149
RICOVERI PER IPOGLICEMIA n (%)	27 (0,5)	5 (0,3)	0,4742
RICOVERI PER EVENTI CARDIOVASCOLARI n (%)	248 (4,4)	67 (4,6)	0,8135
ricoveri per scompenso n (%)	148 (2,6)	40 (2,7)	0,8549
ricoveri per infarto n (%)	44 (0,8)	9 (0,6)	0,4978
ricoveri per cardiopatia n (%)	118 (2,1)	38 (2,6)	0,2600
ricoveri per angina n (%)	4 (0,1)	6 (0,4)	0,0076

Considerato che le differenze statisticamente significative emerse tra i 2 gruppi in termini di sesso, età e terapie cardiovascolari concomitanti, rappresentano fattori confondenti per il rischio CV correlato alle terapie

antidiabetiche, è stato calcolato l'Odds Ratio (OR) aggiustato. Dai dati ottenuti non risulta esserci una differenza statisticamente significativa fra i gruppi C e D (tabella 3).

Emerge inoltre che il paziente di sesso maschile ha una probabilità 1,68 più alta di avere eventi CV rispetto alla paziente di sesso femminile ($p < 0,0001$). Come atteso, la probabilità di avere eventi CV aumenta con l'aumentare dell'età a partire da un OR di 0,34 nella fascia d'età < 50 anni fino ad un OR di 5,52 nella fascia ≥ 80 anni ($p < 0,0001$).

Dall'analisi condotta con il metodo del propensity score, emerge che l'appaiamento è risultato molto buono: per l'età la differenza standardizzata in valore assoluto risulta pari a 0,0007, mentre per il sesso e l'uso di farmaci CV risulta pari a 0 dal momento che per queste variabili dicotomiche

l'appaiamento è 1:1. Dalla regressione logistica condizionata risulta che vi è una tendenza alla significatività statistica del fattore gruppo, $p = 0,0557$ con un odds-ratio del gruppo D verso il gruppo C pari a 1,455 e IC95% da 0,991 a 2,135.

Limite principale di questo studio è stato l'impossibilità di stratificare la popolazione di ciascun gruppo per gravità e per anni di malattia. Per confermare le ipotesi formulate, saranno pertanto necessari ulteriori studi osservazionali longitudinali dei soggetti diabetici arruolati all'inizio della terapia antidiabetica

Tabella 3:

Valutazione del rischio CV nei pazienti dei gruppi C vs gruppo D corretto per le variabili di confondimento.

Variabili	Odds-Ratio	IC 95%	P-VALUE
SESSO M vs F	1,684	1,325- 2,141	<0,0001
ETÀ (anni)			<0,0001
<50 vs 50-64	0,336	0,045- 2,523	
65-79 vs 50-64	2,857	1,776- 4,596	
≥ 80 vs 50-64	5,519	3,419- 8,909	
Gruppo D vs C	1,281	0,966- 1,699	0,0858
USO DI FARMACI CARDIOVASCOLARI Sì vs No	1,390	0,874- 2,210	0,1645

Analisi dei costi della patologia diabetica

La spesa complessiva per la popolazione diabetica dello studio è risultata per l'anno 2016 pari a € 12.207.025: più della metà per ricoveri (58%), il 29% per farmaci ipoglicemizzanti e il 13% per presidi/diagnostici. Il costo medio annuo per paziente diabetico risulta di € 766.

Dall'analisi della spesa per i cinque gruppi identificati sulla base delle terapie assunte, come riportato in Tabella 4, risulta che il costo medio trattato è maggiore nei gruppi A (€ 1.816) e

B (€ 1.702), entrambi insulino-trattati. Tra i motivi vi sono il maggior costo della terapia e dei presidi per il controllo glicemico nonché una più frequente ospedalizzazione.

La spesa risulta elevata anche nel gruppo D con un costo medio trattato di € 1.067, principalmente dovuto ai farmaci (€ 508) e ai ricoveri (€ 528). I pazienti che presentano invece un costo minore sono quelli in trattamento con i farmaci del gruppo C (€ 702) e del gruppo E (€ 308).

Tabella 4 Analisi della spesa per singolo paziente in funzione della terapia ipoglicemizzante

Costo medio	Farmaci	Presidi	Ricoveri	COSTO MEDIO TOTALE
A	€ 462	€ 426	€ 929	€ 1.816
B	€ 532	€ 363	€ 807	€ 1.702
C	€ 201	€ 75	€ 426	€ 702
D	€ 508	€ 31	€ 528	€ 1.067
E	€ 36	€ 12	€ 259	€ 308

Tenuto conto delle notevoli differenze di costo tra le terapie disponibili, i prescrittori nella scelta della corretta terapia dovranno necessariamente tenere in considerazione anche la sostenibilità economica della stessa.

Conclusioni

Il presente studio farmaco epidemiologico ha valutato l'associazione tra le diverse classi di farmaci ipoglicemizzanti e gli eventi cardiovascolari gravi in una coorte di pazienti con diabete di tipo 2 in una prospettiva real life, evidenziando che all'interno della coorte di studio non c'è differenza statisticamente significativa tra l'uso dei nuovi farmaci (inibitori del DPP-4, analoghi del GLP-1 e inibitori SGLT2) rispetto alle sulfoniluree e glinidi da sole o in associazione con altri ipoglicemizzanti.

E' comunque necessario sottolineare che i limiti del disegno dello studio non permettono di valutare il rapporto causa effetto tra terapie ed eventi. Pertanto le evidenze emerse dovranno trovare conferma da analisi più approfondite

La variabile del costo è peraltro oggetto di un recente Consensus ADA/AESD dell'European Association for the Study of diabetes and American Diabetes Association ²⁶

(durata della terapia e severità della patologia) e da un'osservazione più prolungata nel tempo dei soggetti diabetici.

Per quanto riguarda i costi, nonostante i nuovi farmaci richiedano un minor consumo di dispositivi rispetto alle sulfoniluree e glinidi, il costo medio di un paziente diabetico in trattamento con i nuovi farmaci è notevolmente superiore a quello del paziente in terapia con sulfoniluree e glinidi a parità di rischio di ospedalizzazione per eventi cardiovascolari.

La problematica del costo dei farmaci è peraltro tenuta in considerazione anche in un recente Consensus ADA/AESD ²⁶.

E' pertanto importante che i prescrittori nella scelta della corretta terapia valutino necessariamente anche la sostenibilità economica della stessa.

Riferimenti Bibliografici

1. Frier BM et al. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl. 2):S132-7.
2. Zoungas S et al. for ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycaemia and risks of vascular events and death. *New Engl J Med* 2010; 363:1410-8.
3. Duckworth W et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129-39.
4. K. Khunti, et al. Hypoglycemia and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Insulin-Treated People With Type 1 and Type 2 Diabetes: A Cohort Study. *Diabetes Care*. 2014;doi: 10.2337/dc14-0920.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
6. Selvin E et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2008;168:2070-80.
7. Boussageon R et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med*. 2012;9:e1001204.
8. Lamanna C et al Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*.2011;13:221–228
9. Griffin SJ et al Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia*.2017;60:1620–1629.
10. Patel A et al The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.
11. Buse J. et al ACCORD Study Group. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol*. 2007; 99: 21-33.
12. Vaccaro O et al Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Nov;5(11):887-897.
13. Matthew J. et al Association of Second-line Antidiabetic Medications With Cardiovascular Events Among Insured Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA Network Open*. 2018;1(8).
14. Scirica B. et al (SAVOR-TIMI 53) Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–1326.
15. White W. B et al EXamination of cArDiovascular outCOmes with alogliptiN versus standard of carE in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome (EXAMINE): a cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2011; 162: 620-626.
16. Green J. B et al TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 232-242.
17. Marso S. P. et al LEADER Trial Investigators. Myocardial Infarction Subtypes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and the Effect of Liraglutide Therapy. *Am J Cardiol*. 2018; 121: 1467-1470.
18. Pfeffer M. A. et al ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2247-2257.
19. Zinman B. et al ; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28.
20. Bruce Neal, M.B et al CANVAS Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 *DiabetesN Engl J Med* 2017 377: 644-657
21. Rosenstock J et al. CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Nov 9.
22. Wiviott S.D. et al.; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347-357.
23. Holman R.R. et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228–1239
24. Nathan D.M. et al Rationale and design of the glycemia reduction approaches in diabetes: a comparative effectiveness study (GRADE). *Diabetes Care*. 2013 Aug;36(8):2254-61.
25. Regione Veneto. DDG n.182 del 01/07/2015 “Linee di indirizzo regionale per l’impiego dei farmaci per la terapia del diabete tipo 2.
26. Melanie J Davies et al Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-2701

SEGNALAZIONI DI FARMACOVIGILANZA ULSS 9 SCALIGERA - ANNO 2018

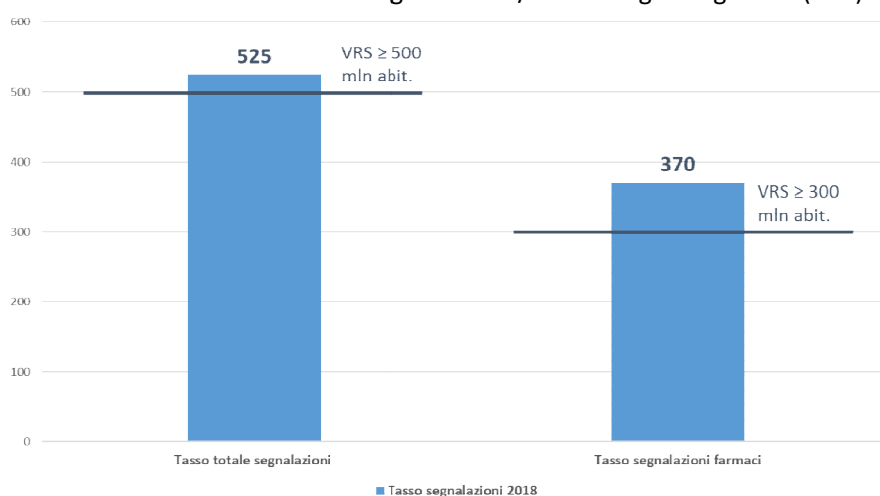
Autori: M.R. Luppino¹; S. Brasola¹; A. Ferrari¹; C. Tonolli²; E. Poerio²

¹ Farmacista ULSS 9 Scaligera. ² Specializzanda Farmacia Ospedaliera, Università Padova

Nel 2018, il contributo apportato dai segnalatori del territorio afferente alla ULSS 9 Scaligera, è stato pari a 484 schede di segnalazione di sospette reazioni avverse da farmaci e da vaccini (ADR), delle quali 342 da farmaci (70.6%) e 142 da vaccini (29.4%).

L'obiettivo regionale assegnato ai Direttori Generali (DGR n. 230/2018) prevedeva, anche per l'anno 2018, il raggiungimento di un tasso ≥ 500 segnalazioni per milione di abitanti per farmaci e vaccini e di un tasso ≥ 300 segnalazioni per milione di abitanti esclusivamente per farmaci, superato per entrambi i parametri: tasso di 525 segn./mil. ab. per il totale delle segnalazioni e pari a 370 segn./mil. ab. per le segnalazioni da farmaci (grafico 1).

Grafico 1. Tasso di segnalazione / valore soglia Regionale (VSR) anno 2018



Segnalazioni per gravità

Analizzando le 484 schede di segnalazione totali in funzione della gravità della reazione avversa, il 18% delle schede è stato classificato come grave (n=86 segnalazioni) mentre l'82% come non grave (n=398 segnalazioni) (tabella 1).

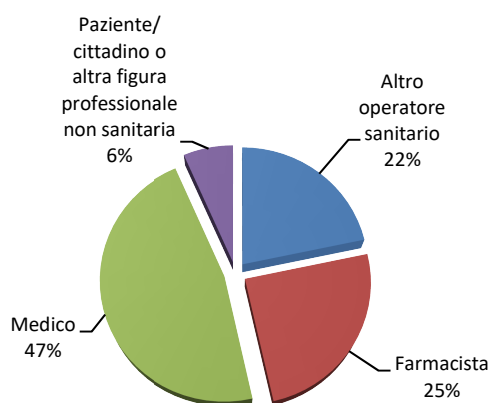
Tabella 1. Reazioni avverse gravi

Reazioni avverse GRAVI	N	%
Altra condizione clinicamente rilevante	36	41,9%
Ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	35	40,7%
Pericolo di vita	10	11,6%
Invalidità grave o permanente	4	4,7%
Decesso	1	1,2%
Totale	86	

Fonte di segnalazione

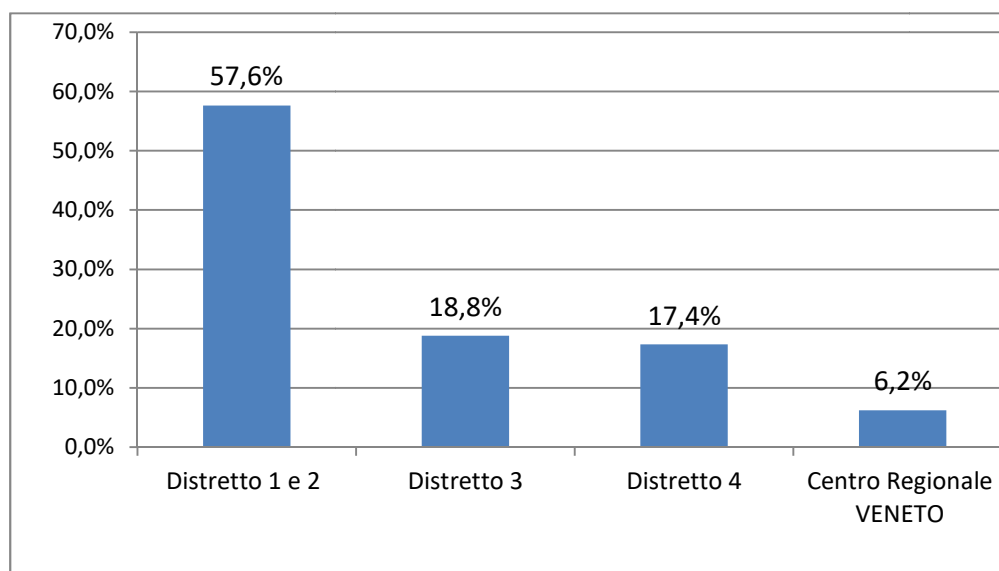
Per quanto attiene la fonte delle segnalazioni, si riporta la classificazione attuale della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dell'AIFA. La categoria professionale che ha segnalato di più è rappresentata dal medico (n=227; 46.9%), seguita dal farmacista (n=120; 24.8%) e altro operatore sanitario (n=105; 21.7%); una minima parte è rappresentata dai cittadini o altra figura professionale non sanitaria (n=32; 6.6%) (grafico 2).

Grafico 2. Distribuzione delle segnalazioni per categoria professionale



Nel grafico 3 si osserva la distribuzione delle segnalazioni suddivise per provenienza: 57.6% delle segnalazioni provengono dai distretti 1 e 2, il 18.8% dal distretto 3, il 17.4% dal distretto 4 e il 6.2% dal Centro Regionale di FV.

Grafico 3. distribuzione delle segnalazioni suddivise per provenienza



Segnalazione da farmaci

Sul totale delle 342 segnalazioni da farmaci, l'80% è stata classificata come non grave (n=275) rispetto al 19,9% (n=68) delle segnalazioni gravi (tabella 2)

Tabella 2. Reazioni avverse gravi da farmaci

Gravità segnalazioni farmaci	N	%
Ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	30	44,1%
Altra condizione clinicamente rilevante	24	35,3%
Pericolo di vita	10	14,7%
Invalidità grave o permanente	3	4,4%
Decesso	1	1,5%
Totale	68	

La reazione classificata come grave per “decesso” ha riguardato l’insorgenza di emottisi in seguito alla somministrazione di cabozatinib per il trattamento di un carcinoma renale; il farmaco concomitante era il fondaparinux. Nell’RCP di cabozatinib vengono riportati, tra le diverse precauzioni d’impiego, eventi emorragici severi e complicanze legate alla guarigione delle ferite.

Tre le tre reazioni classificate come gravi per “invalidità grave o permanente”, si segnala un caso di pancreatite e di carcinoma intraduttale papillare mucinoso del pancreas dopo la somministrazione prolungata (più di 6 anni) di saxagliptin per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 in un paziente di 65 anni con concomitante assunzione di metformina. L’esito delle reazioni non è disponibile. Nell’RCP della specialità medicinale a base di saxagliptin viene riportato tra le avvertenze speciali che l’uso di inibitori della DPP4 è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta e che i pazienti devono essere informati sui sintomi caratteristici della pancreatite acuta come dolore addominale grave e persistente e che, se esiste il sospetto di pancreatite, il farmaco deve essere interrotto.

Gli altri due casi riguardano la comparsa di disturbo dell’equilibrio in seguito alla somministrazione, per qualche mese, di citalopram in un paziente di 37 anni affetto da depressione e l’insorgenza di arresto cardiaco, che si è risolto con postumi, in una paziente di 54 anni affetta da carcinoma ovarico in trattamento con carboplatino e concomitante assunzione di gemcitabina, palonosetron/netupitant, ranitidina e desametasone.

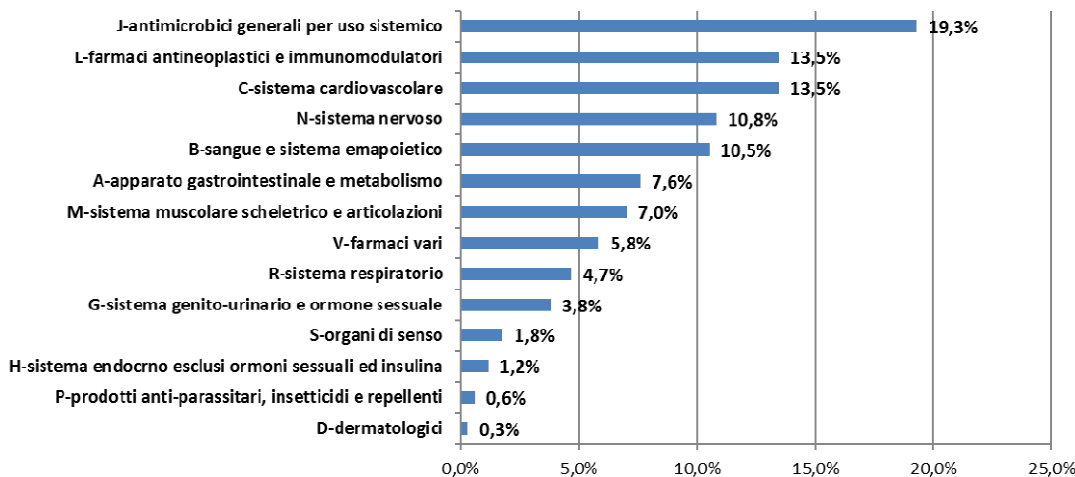
Tra i dieci casi gravi per “pericolo di vita”, si segnalano due casi di sanguinamento/emorragia da NAO e un caso di insufficienza epatica, epatite acuta e insufficienza renale in un paziente di 70 anni a seguito della somministrazione di rivaroxaban. La compromissione epatica è un’ADR non comune, ma già segnalata per rivaroxaban; l’epatite è un’ADR riportata come rara, mentre l’insufficienza renale come ADR non nota (la cui frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Per quanto riguarda la fonte delle segnalazioni, la figura che ha segnalato di più è stata il: il medico (n=199; 58%) seguito dal farmacista (n=117; 34.2%), dal paziente/cittadino/o altra figura non sanitaria (n=14; 4.1%), e infine da altro operatore sanitario (n=13; 3.8%).

Il totale delle 342 segnalazioni da farmaci è stato valutato sulla base della classe terapeutica di appartenenza dei farmaci sospetti, secondo l’ATC di primo livello. Le classi terapeutiche più rappresentate sono risultate: gli antimicrobici per uso sistemico (n=66; 19.3%), i farmaci che agiscono sull’apparato cardiovascolare (n= 46; 13.5%), i farmaci antineoplastici e immunomodulatori (n=46; 13.5%), quelli che agiscono sul sistema nervoso (n=37; 10.8%), quelli che agiscono sul sangue e sistema emopoietico (n=36; 10.5%) , quelli attivi sull’apparato gastrointestinale e metabolismo (n=26; 7.6%) e quelli attivi sul sistema muscolo-scheletrico (n=24; 7%) (grafico 4).

Grafico 4.

Classi terapeutiche maggiormente segnalate



Segnalazione da vaccini

Sul totale delle 142 segnalazioni da vaccini, in 18 casi (12.7%) le reazioni avverse sono state classificate come gravi (12 per "altra condizione clinicamente rilevante", 5 per "ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione" e 1 per "invalidità grave o permanente"). (Tabella 3)

Tabella 3. Segnalazioni gravi da vaccini

GRAVITA'	N	%
Altra condizione clinicamente rilevante	12	8,5%
Ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	5	3,5%
Invalidità grave o permanente	1	0,7%
Totale	18	

Rispetto alla fonte delle segnalazioni, la figura di altro operatore sanitario (n=92; 64.8%), riferibile agli assistenti sanitari e agli infermieri in servizio presso i distretti vaccinali, è quella che ha segnalato di più, seguita dal medico (n=28; 19.7%), dal paziente/cittadino o altra figura non sanitaria (n=18; 12.7%) e infine dal farmacista (n=3; 2.1%).

Le tipologie di vaccino che hanno determinato le 18 segnalazioni gravi sono state prevalentemente il vaccino tetravalente (morbillo, parotite, rosolia e varicella vivo attenuato) e il vaccino per meningococco di gruppo B entrambi con n=6 segnalazioni ciascuno. Tali vaccini costituiscono il 66% del totale delle "segnalazioni gravi". Si tratta per lo più di segnalazioni definite come "condizione clinicamente rilevante" caratterizzate dalla comparsa di sintomi quali iperpiressia, ipotonia, letargia, febbricola, diarrea eritema/eruzioni cutanee". Solo in due casi, la somministrazione del vaccino tetravalente ha determinato una condizione di "ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione" caratterizzata da convulsioni febbrili, iperpiressia ed ipotonia.

Tra le restanti segnalazioni gravi (n=7 su 18 totali in bambini di età ≤1 anno), per n=3 reazioni gravi (condizione clinicamente rilevante in 2 casi e ospedalizzazione nell'altro caso) il vaccino sospetto era l'esavalente per difterite, influenza, pertosse, poliomelite, tetano ed epatite B. A tale vaccino è anche stata associata la reazione grave classificata come "invalidità grave o permanente" caratterizzata dalla comparsa di apatia, pianto acuto, discinesia, deglutizione difficoltosa, iperpiressia, flaccidità muscolare, tremore, incapacità di gattonare, inappetenza.

Nelle ultime 3 segnalazioni gravi il vaccino sospetto era il trivalente per morbillo, parotite e rosolia. Di queste, in 2 pazienti di 2 e 12 anni si è verificata l'ospedalizzazione con comparsa della malattia di Kawasaki, una forma di vasculite e linfadenopatia che colpisce bambini di età compresa tra 1 e 8 anni, caratterizzata dalla presenza di iperpiressia prolungata, esantema, congiuntivite e infiammazione delle mucose.

SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO

G.U. e Normativa regionale dal 16.03.2019 al 07.08.2019

a cura di: F Schievenin. Farmacista. ULSS 1 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.

– **Beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio bromuro (Trimbow®) e Fluticasone furato/umeclidinio bromuro/vilanterolo trifenatato:** indicato per la terapia di mantenimento in pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) da moderata a severa per i quali l'associazione di un corticosteroide inalatorio e un beta2 agonista a lunga durata d'azione non costituisce un trattamento adeguato. **Sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione** pneumologi ospedalieri ed ambulatoriali delle strutture pubbliche e private accreditate; internisti operanti nelle UOC di Medicina Interna, geriatri operanti nelle UOC di Geriatria; allergologi operanti nelle UOC di Pneumologia, Medicina Interna e Geriatria.

La prescrizione dovrà essere effettuata sulla base di apposito **Piano Terapeutico AIFA**.

– **Benralizumab (Fasenra®):** indicato nella terapia di mantenimento aggiuntiva in pazienti adulti con asma eosinofilo severo non adeguatamente controllato malgrado l'impiego di corticosteroidi per via inalatoria a dosi elevate e beta agonisti a lunga durata d'azione. **Sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione** i centri già identificati con DGR n. 1451/2018 per i farmaci mepolizumab e omalizumab nell'asma allergico. La prescrizione dovrà essere effettuata sulla base di apposito **Piano Terapeutico**.

– **Cladribina (Mavenclad®):** indicato per il trattamento della sclerosi multipla. **Sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione** le UUOO già definite quali centri Hub e Spoke PS (Allegato A al decreto n. 133 del 07.11.2018).

– **Daunorubicina/citarabina (Vyxeos®):** indicato per il trattamento di adulti con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta (AML) correlata a terapia (t-AML) o AML con alterazioni correlate a mielodisplasia (AML-

MRC). **Sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione:** le UO di matologia di Treviso, Vicenza, Mestre, AO Padova, AOUI Verona. La prescrizione avverrà attraverso la compilazione del **Registro di monitoraggio AIFA** secondo le modalità definite dalla stessa.

– **Ixazomib (Ninlaro®):** indicato in combinazione con lenalidomide e desametasone per il trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia. **Sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione** i Centri di I, II e III livello. La prescrizione avverrà attraverso la compilazione del **Registro di monitoraggio AIFA** secondo le modalità definite dalla stessa.

– **Obinutuzumab (Gazyvaro®):** come terapia di mantenimento nei soggetti che ottengono una risposta, è indicato per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare avanzato non pretrattato (nuova indicazione terapeutica). **Sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione** i Centri di I, II e III livello analogamente altre due indicazioni già autorizzate. La prescrizione avverrà attraverso la compilazione del **Registro di monitoraggio AIFA** secondo le modalità definite dalla stessa.

– **Acido aminosalicilico (Granupas®):** indicato nell'ambito di un appropriato regime in associazione per la tubercolosi multifarmacoresistente, in pazienti adulti e pediatrici dai 28 giorni di età, quando un regime di trattamento efficace alternativo non può essere istituito per motivi di resistenza o tollerabilità. **Sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione** le UO di Malattie Infettive di Belluno, Treviso, Venezia, Mestre, Rovigo, Santorso, Vicenza, Legnago, IRCSS di Negrar (VR), AO di Padova, AOUI di Verona. La prescrizione avverrà attraverso la compilazione della **scheda cartacea** di cui all'allegato 1 della determina AIFA n. 605 del 02.04.2019.

– **Acido aminolevulinico (Alcare®)** indicato per il 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). **Sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione** le UO di Dermatologia di Belluno, Treviso, Venezia, Vicenza, AO di Padova, AOUI di Verona.

- **Gemtuzumab Ozogamicina (Mylotarg®)**: indicato per il trattamento in combinazione con daunorubicina e citarabina di pazienti di età \geq 15 anni con leucemia mieloide acuta (LMA) CD33 positiva de novo, precedentemente non trattata, ad eccezione della leucemia promielocitica acuta (LPA). **Sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione**: per i pazienti adulti i Centri di I livello; per i pazienti pediatrici i Centri di II livello della rete regionale onco-ematologica pediatrica (AOUI VR e AOPD). La prescrizione avverrà attraverso la compilazione del **Registro di monitoraggio AIFA** secondo le modalità definite dalla stessa.

- **Lutezio (177Lu) oxodotreotide (Lutathera®)**: indicato per il trattamento dei tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (GEPNET) ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina. **Sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione**: centri che potranno porre l'indicazione all'utilizzo del farmaco: UO Oncologia di AOUI Verona, IOV, IRCSS di Negrar (VR), ULSS 3; centri presso i quali dovrà essere redatta e inserita la prescrizione nel Registro AIFA a cura del medico di medicina nucleare: UO Medicina Nucleare di IRCSS di Negrar (VR), ULSS 3; centri in possesso dei requisiti previsti dalla normativa presso i quali dovrà avvenire la somministrazione del farmaco: UO Medicina Nucleare di IRCSS di Negrar (VR), ULSS 3.

La prescrizione avverrà attraverso la compilazione del **Registro di monitoraggio AIFA** secondo le modalità definite dalla stessa.

- **Sonidegib (Odomzo®)**: indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma basocellulare in stadio localmente avanzato che non sono suscettibili di intervento chirurgico curativo o radioterapia.

Sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione: IOV (Oncologia 1 e 2), AOUI di Verona (Oncologia e Dermatologia), AO di Padova (Dermatologia) – stessi centri del farmaco vismodegib (Erivedge). Come per vismodegib, anche per sonidegib la prescrizione potrà essere effettuata dagli specialisti oncologi e dermatologi unicamente a seguito di un **processo decisionale condiviso** che potrà vedere coinvolti anche il chirurgo plastico e il radioterapista. La dispensazione del farmaco è subordinata alla trasmissione da parte del

proscrittore alla farmacia ospedaliera della documentazione attestante la condivisione del processo decisionale.

La prescrizione avverrà attraverso la compilazione del **Registro di monitoraggio AIFA** secondo le modalità definite dalla stessa.

Decreto n. 6 del 09.01.2019

Decreto n. 38 del 08.04.2019

Decreto n. 44 del 19.04.2019

Decreto n. 45 del 19.04.2019

Decreto n. 48 del 13.05.2019

Decreto n. 55 del 28.05.2019

Decreto n. 58 del 03.06.2019

Decreto n. 73 del 10.07.2019

Decreto n. 74 del 10.07.2019

Decreto n. 79 del 22.07.2019

Decreto n. 80 del 22.07.2019

Limiti di costo degli Enti del SSR 2019 – modifica delle disposizioni

Il provvedimento **modifica i limiti di costo** in materia di personale, investimenti, specialistica ambulatoriale interna e beni sanitari delle Aziende Sanitarie della Regione Veneto e di Azienda Zero per l'anno 2019.

Per quanto riguarda l'ambito dei **beni sanitari** le disposizioni sono le seguenti:

- rideterminazione del **limite di costo** degli enti SSR relativo ai **“farmaci innovativi”** di cui al Decreto 23/2019 (allegato D);

- definizione del **limite dell'incremento massimo percentuale del file F** del 2019 rispetto al file F dell'anno precedente, **per l'AO di Padova, l'AOUI di Verona e l'IRCSS IOV**, rispettivamente nella misura del 5%, 7% e 21% (allegato E);

- definizione del **limite di costo** per acquisto di farmaci a favore di assistiti residenti in Veneto, per le **strutture private accreditate** (allegato G);

- modifica del **limite di costo degli enti SSR relativo all'AIR**, fissato con precedente Decreto 23/2019, prevedendo di assegnare un limite di costo pro capite mediano pesato pari a € 15 (allegato G);

- approvazione della **metodologia di calcolo dei limiti di costo per i beni sanitari anno 2019**: “acquisti diretti” (allegato B), farmaceutica convenzionata (allegato C), farmaci oncologici innovativi (allegato F), DM (allegato G) e IVD (allegato H). La metodologia adottata tiene conto dei dati disponibili riferiti al periodo gennaio-settembre 2018.

Decreto n. 43 del 11.04.2019

Centri di riferimento e Centri di terzo livello regionali per la diagnosi e la certificazione della celiachia

Il Decreto n. 30 del 08.03.2019, consultabile al link

www.regione.veneto.it/web/sanita/celiachia, provvede alla ricognizione dei Centri di riferimento e dei Centri di terzo livello per la diagnosi e la certificazione della celiachia nel paziente adulto e pediatrico, individuati dalle aziende sanitarie della regione Veneto.

Decreto n. 30 del 08.03.2019

Nota della Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici prot n. 148044 del 12.04.2019

Documento di confronto dei costi SSN tra alternative terapeutiche ad elevato impatto di spesa per la regione Veneto (aggiornamento luglio 2019)

Azienda zero ha effettuato un'analisi delle aree terapeutiche che incidono maggiormente sulla spesa farmaceutica regionale e per le quali sono presenti diverse alternative terapeutiche accomunate dalle medesime indicazioni registrate rimborsate dal SSN.

Tale documento vuole essere uno strumento informativo per supportare medici e farmacisti nella valutazione dei differenti costi delle terapie disponibili per la medesima indicazione, affiancandosi a raccomandazioni e documenti di indirizzo, oltre che agli indicatori di appropriatezza prescrittiva.

della regione Veneto.

Documento di confronto dei costi SSN tra alternative terapeutiche ad elevato impatto di spesa per la regione Veneto (aggiornamento luglio 2019)

Abolizione della Nota AIFA 94

Risulta abolita la Nota AIFA 94 riguardante l'impiego dei medicinali per uso umano contenenti "esteri etilici di acidi omega 3" nella **prevenzione secondaria nel paziente con pregresso infarto miocardico**.

Pertanto l'indicazione terapeutica "prevenzione secondaria nel paziente con pregresso infarto miocardico" **non è più rimborsata dal SSN**.

L'abolizione della Nota è avvenuta a seguito di una **revisione dell'EMA** che ha confermato che i medicinali a base di acidi grassi omega 3 contenenti un'associazione di EPA e DHA alla dose di 1g/die non si sono dimostrati efficaci nel prevenire la ricorrenza di problemi cardiaci e circolatori in pazienti che hanno avuto un infarto.

Tali farmaci rimangono prescrittibili in regime SSN alle condizioni previste dalla Nota AIFA 13.

Determina AIFA del 14.06.2019 in GU n. 144 del 21.06.2019

Nota della Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici prot n. 297696 del 05.07.2019

Erogazione a carico del Servizio Sanitario Regionale (SSR) della cannabis per finalità terapeutiche: ampliamento delle indicazioni e prescrizione su ricettario SSR

Con DGR n. 750 del 4.6.2019 la Regione Veneto ha integrato/modificato gli impieghi terapeutici rimborsabili a carico del SSR. Pertanto, la rimborsabilità delle preparazioni magistrali a base di cannabis come trattamento adiuvante, è ora riconosciuta per tutte le condizioni: riportate nella Tabella 1.

La rimborsabilità per gli impieghi descritti nella tabella 1 è soggetta a **Piano Terapeutico della durata massima di 6 mesi**, da parte di medici specialisti autorizzati dalla Regione operanti in strutture pubbliche o private accreditate (v. Tabella 1).

Le prescrizioni successive alla prima effettuata dallo specialista, potranno essere rilasciate anche dal MMG sulla base del PT

In attesa dell'adozione della piattaforma informatizzata, la prescrizione va effettuata su ricetta del SSR (**ricetta rossa**), per un **fabbisogno massimo di 30 giorni** e **contestualmente** va compilata la **scheda per la raccolta dei dati dei pazienti** trattati con cannabis (**Allegato A4**).

La preparazione e la fornitura dei preparati magistrali a base di cannabis può essere effettuata, oltre che dalle farmacie ospedaliere, **anche dalle farmacie aperte al pubblico-**

Tabella 1: Indicazioni a carico SSR e specialisti autorizzati alla stesura del PT

Indicazioni	Medico specialista autorizzato
a) analgesia nel dolore cronico correlato a spasticità di grado moderato severo (punteggio scala NRS ≥ 5), non adeguatamente controllata con le terapie convenzionali, in pazienti con sclerosi multipla	Specialista neurologo operante nelle UU.OO di Neurologia Specialista operante nelle UU.OO Terapia del Dolore
b) analgesia nel dolore cronico correlato a spasticità di grado moderato severo (punteggio scala NRS ≥ 5), non adeguatamente controllata con le terapie convenzionali, in pazienti con lesione midollo spinale	Specialista neurologo operante nelle UU.OO di Neurologia Specialista operante nelle UU.OO Terapia del Dolore
c) analgesia nel dolore cronico (con particolare riferimento al dolore neurogeno) di grado moderato severo (punteggio scala NRS ≥ 5), non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate	Specialista neurologo operante nelle UU.OO di Neurologia Specialista reumatologo operante nelle U.O.C di Reumatologia Specialista operante nelle UU.OO Terapia del Dolore Specialista operante nelle UU.OO Cure Palliative
d) analgesia nel paziente oncologico sintomatico con dolore cronico , di grado moderato severo (punteggio scala NRS ≥ 5), non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate	Specialista operante nelle UU.OO Terapia del Dolore Specialista operante nelle UU.OO Cure Palliative
e) effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito causati da chemioterapia , radioterapia, terapie per HIV, che non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali	Specialista operante nelle UU.OO Oncologia Specialista infettivologo operante nelle U.O.C Malattie Infettive
f) effetto stimolante l'appetito nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDS e nella anoressia nervosa , che non può essere ottenuto con trattamenti standard	Specialista operante nelle UU.OO Oncologia Specialista infettivologo operante nelle U.O.C Malattie Infettive Limitatamente all'anoressia nervosa: psichiatra operante nelle U.O.C Psichiatria / UU-OO Neuropsichiatria Infantile
g) effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali	Specialista oculista operante nelle U.O.C Oculistica
h) riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette che non può essere ottenuta con trattamenti standard	Specialista neurologo operante nelle UU.OO di Neurologia e nelle UU.OO Neuropsichiatria Infantile

Delibera della Giunta Regionale n.750 del 04.06.2019

ERENUMAB (AIMOVIG®)

N02CX07, Altri antiemicranici
 AIMOVIG® 70mg ,siringa o penna preriempita.
 €. 701,42 prezzo al pubblico
 €. 425,00 prezzo ex factory
 NOVARTIS FARMA SPA

Classe CNN – RRL (Centri ospedalieri o specialisti neurologi)

Data dell'autorizzazione europea: 26.11.2018
 Data AIC: 20.12.2018

Indicazioni: Aimovig® è indicato per la profilassi dell'emicrania in adulti che hanno almeno quattro giorni di emicrania al mese.

Posologia e modalità di somministrazione:
 Aimovig® 70mg si somministra una volta ogni 4 settimane esclusivamente per via sottocutanea.

IL NOSTRO GIUDIZIO:

Il Farmaco è in attesa della riclassificazione da parte dell'AIFA e dei criteri di accesso al trattamento. Erenumab ha mostrato una efficacia moderata nella riduzione degli episodi di emicrania. In relazione al meccanismo d'azione del farmaco, è stato segnalato un potenziale rischio di aumento degli eventi cardiovascolari, non emerso dagli studi registrativi che, a scopo prudenziale, hanno escluso i pazienti con storia di IM, TIA angina instabile oppure con ipertensione scarsamente controllata. Quindi, non vi sono dati su questa specifica sottopopolazione. Non sono neppure disponibili dati sul profilo di sicurezza a lungo termine.

PUNTI CHIAVE

- L'emicrania è una malattia neurologica che affligge soprattutto il sesso femminile e rappresenta la terza patologia più frequente e la seconda più disabilitante secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità. La prevalenza dell'emicrania varia dal 15% al 18% nel sesso femminile e dal 6% al 12% nel sesso maschile¹
- Erenumab è un anticorpo monoclonale totalmente umano che si lega al recettore del

peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP). CGRP è un neuropeptide vasodilatatore che modula il segnale nocicettivo legandosi al proprio recettore localizzato in aree rilevanti per la fisiopatologia dell'emicrania come il ganglio del trigemino. Erenumab compete in modo potente e specifico con il legame del CGRP al proprio recettore inibendone la funzione a tale livello².

- Aimovig® (erenumab) alle dosi di 70 e 140 mg è stato valutato per la profilassi dell'emicrania cronica (STUDIO 1)³ ed episodica (STUDIO 2-STRIVE)⁴. Sono disponibili dati relativi ad altri due studi (STUDIO 3-LIBERTY⁵ e STUDIO 4-ARISE⁶). Tutti e 4 gli studi sono clinical trial randomizzati, controllati verso placebo, multicentrici, in doppio cieco, nei quali è stata valutata l'efficacia di erenumab 70 mg per via sc una o due volte al mese (140 mg). Tutti gli studi hanno avuto una durata di 12 settimana tranne lo studio Strive di 24 settimane.
- In tutti gli studi sono stati esclusi i pazienti che avevano avuto episodi di emicrania iniziati dopo i cinquant'anni di età, storia di emicrania emiplegica o cefalea a grappolo. I pazienti non dovevano aver ricevuto trattamenti con tossina botulinica nei quattro mesi precedenti all'arruolamento. Negli studi 3 e 4 sono stati esclusi pazienti con storia di eventi cardiovascolari. Solamente lo studio 3 (Liberty)⁵, ha incluso pazienti con precedente fallimento terapeutico da due a quattro dei farmaci rientranti nelle categorie per il trattamento dell'emicrania. La dose testata di erenumab è stato di 140 mg.
- L'endpoint primario di questo studio è stato la percentuale di pazienti che hanno raggiunto una riduzione di almeno il 50% del numero di giorni di emicrania durante il terzo mese della fase di trattamento in doppio cieco rispetto al basale (14% col placebo vs 30% con erenumab 140 mg).
- Negli studi 1,2 e 4 come endpoint primario è stata valutata la variazione media dei giorni di emicrania mensili dal basale rispetto alle ultime 4 settimane della fase di trattamento.

La differenza rispetto al placebo è stato piuttosto modesta per entrambi i dosaggi di erenumab nei 3 studi (differenza da -1 a -2,5 gg)

- La frequenza di eventi avversi nei 4 trial è stata bassa e la maggior parte di questi ha avuto gravità lieve-moderata. L'evento avverso più significativo nel gruppo di trattamento rispetto al gruppo placebo è stato dolore nel sito di iniezione. Non ci sono state differenze nel tipo e/o nel numero di eventi avversi valutati nel gruppo trattato con erenumab 70 mg o erenumab 140 mg. Sebbene il meccanismo d'azione del farmaco comporti una diminuzione della vasodilatazione dovuta all'inibizione di CGPR, non sono stati riportati eventi cardiovascolari gravi durante le settimane di trattamento in ciascun gruppo considerato.
- Come attività di farmacovigilanza addizionale è previsto uno studio osservazionale al fine di valutare le caratteristiche dei pazienti che utilizzano farmaci per la profilassi dell'emicrania, la sicurezza CV in pazienti a rischio e l'uso in gravidanza. Inoltre, è previsto uno studio randomizzato in doppio cieco di fase 2 per valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine (5 anni di estensione)⁷.

VISTO DAGLI ALTRI:

Parere delle Agenzie di HTA

- **NICE (UK)**: erenumab non è raccomandato nella prevenzione dell'emicrania cronica o episodica. Potrebbe rivelarsi un'opzione terapeutica solo in seguito al fallimento di almeno 3 trattamenti farmacologici. L'analisi costo-efficacia è sfavorevole e mancano dati di efficacia e sicurezza a lungo termine.

Erenumab for preventing migraine. NICE december 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10302/documents/appraisal-consultation-document>

- **IQWiG (Germania)**: Per i pazienti adulti con almeno 4 giorni di emicrania al mese per i quali può essere considerato solo il trattamento con il best supportive care (BSC), vi è indicazione di un notevole beneficio aggiuntivo dell'erenumab rispetto al BSC. Si tratta di quella popolazione di pazienti adulti per i quali NON può essere preso in considerazione un trattamento a base di metoprololo o propranololo o flunarizina o topiramato o amitriptilina, neppure un trattamento con acido valproico o con tossina botulinica di tipo A.

DossierbewertungAuftrag:Version:Stand:A18-711.030.01.2019IQWiG-Berichte –Nr. 717. Erenumab (Migräne). In: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2734/2018-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Erenumab-D-407.pdf

Haute Autorité du Santé -HAS- (Francia):

Beneficio moderato unicamente nei pazienti affetti di emicrania severa (almeno 8 gg/mese) che hanno fallito ad almeno due trattamenti profilattici precedenti e senza malattia cardiovascolare. Nelle altre categorie di pazienti il beneficio é insufficiente.

HAS Commissione del al trasparenza- Erenumab. Avis 27 Février 2019. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2908652/fr/aimovig

Riferimenti Bibliografici

1. Linee guida per la diagnosi e la terapia delle cefalee. Società Italiana per lo studio delle cefalee (SISC) 2011.
2. Aimovig®: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
3. Tepper S et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial. *Lancet Neurol.* 2017;16:425-34.
4. Goadsby PJ et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377:2123-32
5. Reuter U et al Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet.* 2018;392:2280-87.
6. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine" *Cephalalgia.* 2018;38:1026-37.
7. Aimovig-epar-public-assessment-report_en. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aimovig-epar-public-assessment-report_en.pdf

NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET)

16 marzo 2019 - 31 luglio 2019

A cura di: Roberta Zimol. Farmacista ULSS 9 Scaligera

NET NEL TERRITORIO

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo	Indicazioni
Clorimetina	Ledaga® Recordati Rare Diseases gel 160 mcg/g 60 g (€ 4.440,00) Classe: C Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (oncologo, ematologo, dermatologo, internista)	Trattamento topico del linfoma cutaneo a cellule T tipo micosi fungoide (CTCL tipo-MF) in pazienti adulti.
Fluoresceina/ ossibuprocaina	Flurekain® Santen Italy coll 1,25 mg + 3 mg/ml (€ 26,41) Classe: C Ricetta: USPL, medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente dallo specialista (oculista)	Medicinale solo per uso diagnostico. Misurazione della pressione intraoculare. Ispezione dei danni all'epitelio corneale. Per uso nei bambini, negli adolescenti e negli adulti.
Mercaptamina (Cisteamina)	Cystadrops® Recordati Rare Diseases coll 3,8 mg/ml 5 ml (€ 990,04 prezzo ex factory) Classe: A PHT Ricetta: RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (oculista, pediatra). In Regione Veneto erogabile solo in distribuzione diretta	Trattamento dei depositi di cristalli di cistina nella cornea in adulti e bambini da 2 anni di età affetti da cistinosi.
Semaglutide	Ozempic® Novo Nordisk sc 1 penna 0,25 mg 4 aghi sc 1 penna 0,5 mg 4 aghi sc 1 penna 1 mg 4 aghi (€ 168,82) Classe: A PT AIFA PHT Ricetta: RRL	Trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 non adeguatamente controllato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico: <ul style="list-style-type: none"> ▪ come monoterapia quando l'uso di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni; ▪ in aggiunta ad altri medicinali per il diabete. Nel PT degli agonisti GLP-1R viene indicato che la rimborsabilità è limitata in associazione duplice o triplice ad altri ipoglicemizzanti o insulina basale in pazienti: - senza pregresso evento CV, l'ultimo valore di HbA1c deve risultare $\geq 7\%$ (53 mmol/mol) - con pregresso evento CV o ad alto rischio CV, con prescrizione non vincolata dai valori di HbA1c. in aggiunta ai punti precedenti, il paziente deve presentare un rischio aumentato di ipoglicemie severe o comunque condizionanti le attività quotidiane che sconsigli l'utilizzo di altre classi di ipoglicemizzanti

NET IN OSPEDALE

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo al pubblico	Indicazioni
Acido aminolevulinico	Gliolan® Medac Pharma os polvere 30 mg/ml 1 fl 1,5 g (€ 980,00 prezzo ex factory) Classe: C Ricetta: OSP	Visualizzazione del tessuto neoplastico durante l'intervento chirurgico per il glioma maligno (grado OMS III e IV) nei pazienti adulti.
Darvadstrocel	Alofisel® Takeda uso intralesionale 5 milioni cellule/ml 4 fl (€ 60.000 prezzo ex factory) Classe: C Ricetta: OSP	Trattamento delle fistole perianali complesse in pazienti adulti con malattia di Crohn luminale non attiva/lievemente attiva, nei casi in cui le fistole hanno mostrato una risposta inadeguata ad almeno una terapia convenzionale o biologica. Il farmaco deve essere utilizzato solo al termine dell'intervento di condizionamento delle fistole.
Daunorubicina/ Citarabina	Vyxeos® Jazz Pharmaceuticals ev 44 mg + 100 mg 5 1 fl (€ 4.693,00 prezzo ex factory) Classe: H Ricetta: OSP Scheda di monitoraggio AIFA Farmaco oncologico innovativo	Trattamento di adulti con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta correlata a terapia (t-AML) o AML con alterazioni correlate a mielodisplasia (AML-MRC).
Lutezio (177 LU) oxodotreotide	Lutathera® Advanced Accelerator Applications ev 1 fl 370 MBQ/ML (€ 18.500,00 prezzo ex factory) Classe: H Ricetta: OSP Scheda di monitoraggio AIFA Farmaco oncologico innovativo	Trattamento di tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (NET-GEP) ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina.
Sonidegib	Odomzo® Ranbaxy Italia 30 cps 200 mg (€ 7.155,53 prezzo ex factory) Classe: H Ricetta: RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (oncologo, dermatologo) Scheda di monitoraggio AIFA	Trattamento di pazienti adulti con carcinoma basocellulare (BCC) in stadio localmente avanzato che non sono suscettibili di intervento chirurgico curativo o radioterapia.

Nuove entità terapeutiche

IN ATTESA DI DEFINIZIONE DELLA RIMBORSABILITA'

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo al pubblico	Indicazioni
Abemaciclib	Verzenios® Eli Lilly 28 cpr riv 50 mg (€ 3.291,66) 28 cpr riv 100 mg (€ 3.291,66) 28 cpr riv 150 mg (€ 3.291,66) Classe: CNN Ricetta: RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (oncologo)	Trattamento di donne con carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico, positivo ai recettori ormonali (HR), negativo al recettore del fattore umano di crescita epidermico di tipo 2 (HER2) in associazione con un inibitore dell'aromatasi o fulvestrant, come terapia endocrina iniziale, o in donne che hanno ricevuto una precedente terapia endocrina. Nelle donne in pre o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere combinata con un LHRH
Atorvastatina/ Amlodipina/ Perindopril	Triveram® Servier 30 cpr riv 10+5+5 mg (€ 15,84) Classe: CNN Ricetta: RR	Trattamento dell'ipertensione essenziale e/o della coronaropatia, in associazione con ipercolesterolemia primaria o iperlipidemia mista, come terapia di sostituzione in pazienti adulti già adeguatamente controllati con atorvastatina, perindopril e amlodipina, somministrati in concomitanza allo stesso dosaggio della combinazione.
Doravirina	Pifeltro® MSD Italia 30 cpr riv 100 mg (€ 1.072,17) Classe: CNN Ricetta: RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (infettivologo)	In associazione con altri medicinali antiretrovirali, per il trattamento di adulti con infezione da HIV-1 senza evidenza di resistenza, pregressa o attuale, alla classe degli NNRTI.
Doravirina/ Lamivudina/ Tenofovir	Delstrigo® MSD Italia 30 cpr riv 100 + 300 + 245 mg (€ 1.735,66) Classe: CNN Ricetta: RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (infettivologo)	Trattamento di adulti con infezione da HIV-1 senza evidenza di resistenza, pregressa o attuale, alla classe degli NNRTI, lamivudina o tenofovir.
Flucicovina (18F)	Axumin® Blue Earth Diagnostic iniet 1.600 MBQ/ml 1 fl 10 ml iniet 3.200 MBQ/ml 1 fl 10 ml (prezzo non disponibile) Classe: CNN Ricetta: OSP	Medicinale solo per uso diagnostico. Rilevazione con la tomografia ad emissione di positroni (PET) di immagini di una recidiva del cancro della prostata in uomini adulti con sospetta recidiva a fronte di livelli ematici elevati di antigene prostatico specifico (PSA) a seguito del trattamento curativo primario.
Galcanezumab	Emgality® Eli Lilly sc 1 penna 120 mg 1 ml (€ 701,42) Classe: CNN Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o specialisti per diagnosi e terapia delle cefalee (neurologo)	Profilassi dell'emigrania in adulti che hanno almeno 4 giorni di emigrania al mese.

Nuove entità terapeutiche

<p>Iodio 123I Iodoippurato</p>	<p>Sodio iodoippurato® Mallinckrodt Medical iniet 37 MBq/ml 1 fl (prezzo non disponibile)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: OSP</p>	<p>Medicinale solo per uso diagnostico.</p> <p>Indagini sulla funzionalità renale:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ misurazione del flusso plasmatico renale effettivo; ▪ funzionalità renale differenziale e regionale (ad esempio, rene con doppio distretto); ▪ localizzazione del parenchima renale integro. ▪ scintigrafia renale dinamica per studi su perfusione, funzionalità e vie urinarie.
<p>Ivacaftor/ Tezacaftor</p>	<p>Symkevi® Vertex Pharmaceuticals 28 cpr riv 100 + 150 mg (€ 11.711,06)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: : RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (centri di cura fibrosi cistica)</p>	<p>E' indicato in un regime di associazione con ivacaftor 150 mg compresse per il trattamento di pazienti affetti da fibrosi cistica (FC) di età pari e superiore a 12 anni, omozigoti per la mutazione F508del o eterozigoti per la mutazione F508del e che presentano una delle seguenti mutazioni nel gene per il regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR): <i>P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, e 3849+10kbC→T.</i></p>
<p>Melatonina</p>	<p>Slenyto® Fidia Farmaceutici 30 cpr ril prol 1 mg (€ 51,50) 30 cpr ril prol 5 mg (€ 257,00)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (neuropsichiatra infantile)</p>	<p>Trattamento dell'insonnia nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra i 2 e i 18 anni affetti da Disturbi dello Spettro Autistico (DSA) e/o sindrome di Smith-Magenis, laddove le misure di igiene del sonno non siano state sufficienti.</p>
<p>Prasterone</p>	<p>Intrarosa® Endoceutics S.A 28 ov vag 6,5 mg (€ 29,00)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RR</p>	<p>Trattamento dell'atrofia vulvo-vaginale in donne in postmenopausa che presentano sintomi da moderati a gravi.</p>
<p>Risankizumab</p>	<p>Skyrizi® Abbvie Sc 2 sir 75 mg 0,83 ml (€ 7.480,00)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (dermatologo)</p>	<p>Trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave in pazienti adulti candidati alla terapia sistemica.</p>
<p>Sodio Ossidronato</p>	<p>Technescan HDP® Mallinckrodt Medical Kit 3 mg 5 fl 10 ml (€ 605,96)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: OSP</p>	<p>Medicinale solo per uso diagnostico.</p> <p>Dopo la radiomarcatura con una soluzione iniettabile di sodio pertechnetato (^{99m}Tc), la soluzione di tecnezio (^{99m}Tc) ossidronato è indicata per la scintigrafia ossea, permettendo di localizzare le aree con osteogenesi alterata.</p>

<p>Sodio pirofosfato</p>	<p>Technescan PYP® Mallinckrodt Medical Kit 20 mg 5 fl 10 ml (prezzo non disponibile)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: OSP</p>	<p>Medicinale solo per uso diagnostico. 1) Marcatura degli eritrociti in vivo oppure in vivo/in vitro per scintigrafia del pool ematico per le seguenti indicazioni: a) Angiocardioscintigrafia per: ▪ Valutazione della frazione di eiezione ventricolare; ▪ Valutazione della motilità regionale e globale della parete cardiaca ▪ Analisi di fase dell'imaging miocardico b) Imaging della della perfusione d'organo e delle anomalie vascolari c) Diagnosi e localizzazione del sanguinamento gastrointestinale occulto 2) Determinazione del volume ematico; 3) Scintigrafia della milza.</p>
<p>Sodio zirconio ciclosilicato</p>	<p>Lokelma® Astrazeneca os sosp 28 bs 5 g (€ 445,97) os sosp 28 bs 10 g (€ 891,93)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (medicina interna, nefrologia, cardiologia)</p>	<p>Trattamento dell'iperkaliemia nei pazienti adulti</p>
<p>Trientina</p>	<p>Cuprior® GMP Orphan 72 cpr 150 mg (€ 9.052,56)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (internista, pediatra, epatologo, neurologo, neuropsichiatra)</p>	<p>Trattamento del morbo di Wilson in adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 5 anni intolleranti alla terapia con D-penicillamina.</p>

NUOVI FARMACI EQUIVALENTI

Principi attivi	Nome Commerciale/ Descrizione	Prezzo	Classe/ Ricetta	Indicazione terapeutica
<p>Aprepitant Antiemetici ed antinausea - A04AD12</p>	<p>Aprepitant Teva® 1 cps 125 mg + 2 cps 80 mg</p>	<p>€ 37,65 (prezzo ex-factory)</p>	<p>H RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (oncologo, pediatra)</p>	<p>Prevenzione della nausea e del vomito associati a chemioterapia oncologica altamente e moderatamente emetogena in adulti e adolescenti dai 12 anni. Il farmaco viene somministrato nel contesto di una terapia di associazione.</p>

<p>Bortezomib</p> <p>Citostatitici - L01XX32</p>	<p>Bortezomib EG[®]</p> <p>ev sc 1 fl 2,5 mg</p>	<p>€ 774,35 (prezzo ex-factory)</p>	<p>H OSP</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ In monoterapia o in associazione con doxorubicina liposomiale pegilata o desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo in progressione che abbiano già ricevuto almeno una precedente linea di trattamento e che siano già stati sottoposti o non siano candidabili a trapianto di cellule staminali ematopoietiche ▪ In associazione con melfalan e prednisone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo precedentemente non trattato non eleggibili a chemioterapia ad alte dosi con trapianto di cellule staminali ematopoietiche. ▪ In associazione con desametasone o con desametasone e talidomide per il trattamento di induzione di pazienti adulti con mieloma multiplo precedentemente non trattato eleggibili a chemioterapia ad alte dosi con trapianto di cellule staminali ematopoietiche. ▪ In associazione con rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone per il trattamento di pazienti adulti con linfoma mantellare precedentemente non trattato non candidabili a trapianto di cellule staminali ematopoietiche.
<p>Buprenorfine/ Naloxone</p> <p>Farmaci utilizzati nella dipendenza da oppioidi - N07BC51</p>	<p>Buprenorfina/ Naloxone Mylan[®],</p> <p>7 cpr 2 + 0,5 mg 7 cpr 8 + 2 mg</p>	<p>€ 4,56 € 16,52</p>	<p>A PT PHT MMR In Regione Veneto erogabile solo in distribuzione diretta</p>	<p>Trattamento sostitutivo per la dipendenza da oppioidi, nell'ambito di un contesto di trattamento medico, sociale e psicologico. L'obiettivo del componente naloxone è di scoraggiarne l'uso improprio per via endovenosa. Il trattamento è destinato all'uso in adulti e adolescenti di età >15 anni che abbiano dato il proprio consenso al trattamento.</p>
<p>Dasatinib</p> <p>Inibitori della proteina chinasi - L01XE06</p>	<p>Dasatinib EG[®], Sandoz[®]</p> <p>60 cpr riv 50 mg 30 cpr riv 80 mg 30 cpr riv 100 mg 30 cpr riv 140 mg</p> <p>Dasatinib Sandoz 50 mg è in classe CNN</p>	<p>€ 2.414,63 (prezzo ex-factory)</p>	<p>H RNRL, prescrizione di centri ospedieri o di specialisti (oncologo, ematologo, internista)</p>	<p>Trattamento di pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) Ph+ con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia.</p>

<p>Febuxostat</p> <p>Antogottosi - M04AA03</p>	<p>Febuxostat Doc[®], EG[®], Mylan[®], Pensa[®], Sandoz[®], Teva[®]</p> <p>28 cpr riv 80 mg 28 cpr riv 120 mg</p> <p>Febuxostat Pensa[®] solo dosaggio 80 mg</p>	<p>€ 16,97</p>	<p>A RR Nota Alfa 91</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trattamento dell'iperuricemia cronica con deposito di urato (compresa un'anamnesi, o la presenza, di tofi e/o di artrite gottosa). ▪ Prevenzione e 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 (indicazione non rimborsata dal SSN)
<p>Fluorocolina</p> <p>Radiofarmaci diagnostici per rilevazione tumori V09IX07</p>	<p>Fluorocolina Iba Molecular[®]</p> <p>1 fl 225 MBQ/ml 0,15-15 ml</p>	<p>Prezzo non disponibile</p>	<p>CNN OSP</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uso con la tomografia ad emissione di positroni (PET) nei soggetti di sesso maschile ▪ Diagnostica per immagini in pazienti sottoposti a procedure di diagnosi oncologica per la descrizione della funzione o della patologia dove l'obiettivo diagnostico è il maggior afflusso di colina in organi o tessuti <p>Le seguenti indicazioni per la PET con fluorocolina (18F) cloruro sono state particolarmente documentate:</p> <p>a) stadiazione iniziale del cancro alla prostata in pazienti ad alto rischio, una categoria definita secondo le linee guida professionali.</p> <p>b) Localizzazione di ricorrenze locali, regionali o metastatiche in caso di aumento di concentrazioni sieriche di antigene prostatico specifico (PSA).</p>
<p>Gefitinib</p> <p>Inibitori della proteina chinasi - L01XE02</p>	<p>Gefitinib EG[®], Mylan[®], Teva[®], Zentiva[®]</p> <p>30 cpr riv 250 mg (prezzo ex-factory)</p>	<p>€ 1.496,02 (prezzo ex-factory)</p>	<p>H RNRL, prescrizione di centri ospedieri o di specialisti (oncologo, internista)</p>	<p>Trattamento in monoterapia di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione attivante l'EGFR-TK.</p>

<p>Lopinavir/ Ritonavir</p> <p>Antivirali ad azione diretta - J05AR10</p>	<p>Lopinavir/ Ritonavir Accord® 120 cpr 200 +50mg</p> <p>Lopinavir/ Ritonavir Mylan® 120 cpr 200 +50mg</p>	<p>€ 227,57</p> <p>€ 253,58 (prezzo ex-factory)</p>	<p>H RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (infettivologo pediatra)</p>	<p>In associazione con altri medicinali antiretrovirali, per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini di età superiore ai 2 anni con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1). La scelta di «Lopinavir» e «Ritonavir» per il trattamento di pazienti con infezione HIV-1 e con precedente esperienza di inibitori della proteasi deve basarsi su test di resistenza virale individuale e sulla storia dei trattamenti precedenti.</p>
<p>Lovastatina</p> <p>Inibitori della HMG CoA reduttasi - C10AA02</p>	<p>Lovastatina Doc®, EG® 30 cpr 20 mg 30 cpr 40 mg</p>	<p>€ 8,54</p>	<p>A RR Nota Aifa 13</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Riduzione del colesterolo totale elevato e del colesterolo LDL nel plasma, in concomitanza con la dieta in pazienti con ipercolesterolemia primaria quando alterazioni della dieta o altre misure non farmacologiche isolate non hanno portato a risultati soddisfacenti. ▪ Riduzione dei livelli di colesterolo plasmatico in caso di ipercolesterolemia combinata e ipertrigliceridemia, quando i livelli di colesterolo plasmatico rappresentano un problema grave. ▪ Rallentamento della progressione dell'aterosclerosi coronarica in pazienti con malattia coronarica e colesterolo totale sierico superiore a 220 mg/dl.
<p>Solifenacina</p> <p>Farmaci per la frequenza urinaria e l'incontinenza - G04BD08</p>	<p>Solifenacina KRKA® 10 cpr riv 5 mg 30 cpr riv 5 mg 20 cpr riv 10 mg</p> <p>Solifenacina Teva® 10 cpr riv 5 mg 30 cpr riv 5 mg 20 cpr riv 10 mg</p> <p>Solifenacina Aurobindo® solo 5 mg 30 cpr € 52,00</p>	<p>€ 15,00 € 40,00 € 30,00</p> <p>€ 18,80 € 52,00 € 41,60</p>	<p>C RR</p>	<p>Trattamento sintomatico dell'incontinenza da urgenza e/o dell'aumento della frequenza e dell'urgenza urinaria che possono verificarsi in pazienti con sindrome della vescica iperattiva.</p>

<p>Treprostinil Antitrombotici - B01AC21</p>	<p>Treprostinil Dr Reddy's[®], ev sc 1mg/ml 20 ml ev sc 2,5mg/ml 20 ml ev sc 5mg/ml 20 ml ev sc 10mg/ml 20 ml</p>	<p>€ 1.958,43 € 4.896,06 € 9.792,13 € 19.584,25 € (prezzo ex-factory)</p>	<p>H RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (cardiologo, pneumologo, dermatologo, reumatologo)</p>	<p>Trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) idiopatica o ereditaria per migliorare la tolleranza all'esercizio fisico e i sintomi della malattia in pazienti classificati come Classe funzionale III New York Heart Association (NYHA).</p>
---	--	---	--	--

NUOVA FORMULAZIONE DI FARMACO EQUIVALENTE

Principi attivi	Nome Commerciale/ Descrizione	Prezzo	Classe/ Ricetta	Indicazione terapeutica
<p>Paracetamolo/ Codeina Oppioidi in associazione con analgesici non oppioidi - N02AJ06</p>	<p>Paracetamolo/ Codeina Angelini[®] 10 bs 500 + 30 mg</p>	<p>€ 5,70 Tale farmaco presenta il medesimo costo della specialità</p>	<p>C RNR</p>	<p>Trattamento sintomatico delle affezioni dolorose acute e croniche anche accompagnate da iperpiressia (ad es. dolore odontostomatologico, osteo-articolare, postoperatorio e ginecologico). La codeina è indicata in pazienti adulti di età superiore a 12 anni per il trattamento del dolore acuto moderato che non è alleviato da altri analgesici come paracetamolo o ibuprofene in monoterapia.</p>

RICLASSIFICAZIONI DALLA CLASSE CNN

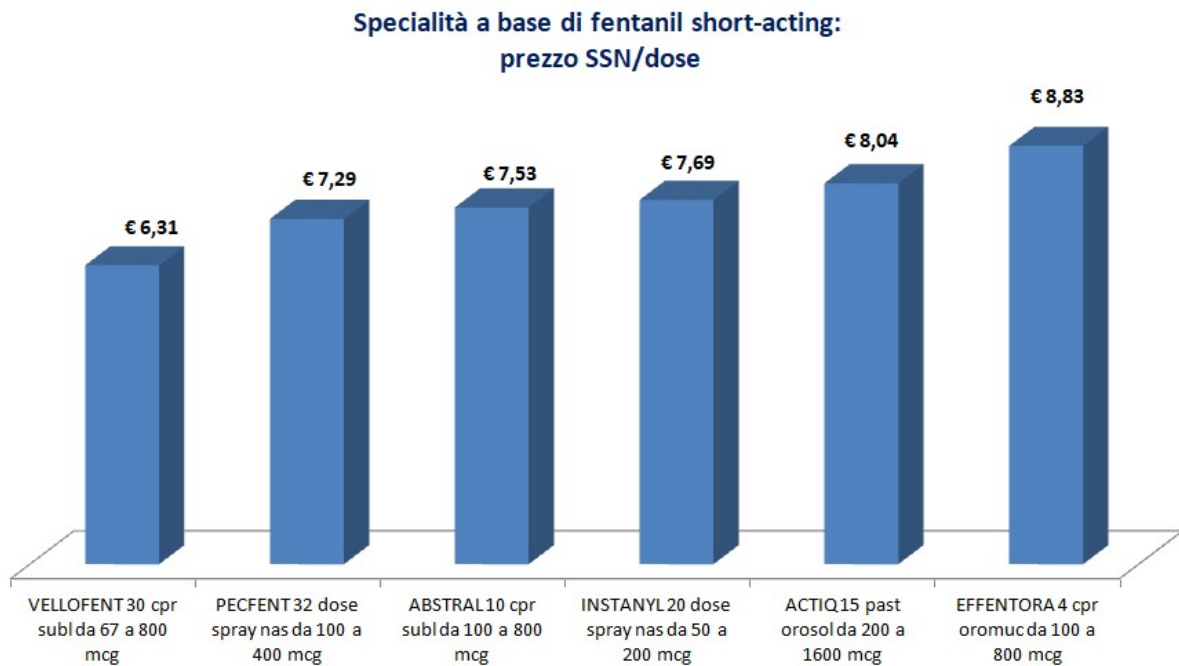
Principi attivi	Nome Commerciale/ Descrizione	Prezzo	Classe/ Ricetta	Indicazione terapeutica
<p>Benralizumab</p>	<p>Fasentra[®] Astrazeneca sc 30 mg/ml 1 sir</p>	<p>€ 2.090,69 (prezzo ex-factory)</p>	<p>A PT AIFA PHT RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (pneumologo, allergologo, immunologo)</p>	<p>Terapia di mantenimento aggiuntiva in pazienti adulti con asma eosinofilo severo non adeguatamente controllato malgrado l'impiego di corticosteroidi per via inalatoria a dosi elevate e β-agonisti a lunga durata d'azione. Il farmaco è rimborsato dal SSN se il paziente: 1. ha un valore di eosinofili ≥ 300mmc in assenza di trattamento steroideo sistemico 2. ha avuto nei 12 mesi precedenti due esacerbazioni d'asma nonostante la massima terapia inalatoria (step 4-5 del documento GINA) trattate con steroide sistemico o che hanno richiesto ricovero 3. ha ricevuto una terapia continuativa con steroidi per via orale, in aggiunta alla massima terapia inalatoria, nell'ultimo anno. Dovranno essere soddisfatte le condizioni al punto 1 e almeno una delle condizioni ai punti 2 e 3.</p>

Nuove entità terapeutiche

<p>Brodalumab</p>	<p>Khynteum[®] Leo Pharma sc 140 mg/ml 2 siringhe</p>	<p>€ 1.050,00 (prezzo ex-factory)</p>	<p>H RRL prescrizione di centri ospedieri o di specialisti (dermatologo) Scheda di prescrizione Cartacea In Regione Veneto compilazione della scheda regionale informatizzata</p>	<p>Trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo in adulti che sono candidati alla terapia sistemica</p>
<p>Cladribina</p>	<p>Mavenclad[®] Merck Serono 1 cpr 10 mg 4 cpr 10 mg 6 cpr 10 mg</p>	<p>€ 1.918,72 € 7.674,86 € 11.512,29 (prezzo ex-factory)</p>	<p>A PT PHT, RNRL prescrizione di centri ospedieri o di specialisti (centri per la sclerosi multipla) In Regione Veneto erogabile solo in distribuzione diretta</p>	<p>Trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla (SM) recidivante ad elevata attività, definita da caratteristiche cliniche o di diagnostica per immagini. Rimborsabilità a carico del SSN: trattamento dei pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante remittente ad elevata attività, secondo le seguenti caratteristiche cliniche o di diagnostica per immagini: - pazienti con 1 recidiva nell'anno precedente e almeno 1 lesione Gd+ in T1 o 9 o più lesioni in T2 durante la terapia con altri DMD; -pazienti con 2 o più recidive nell'anno precedente, in trattamento con DMD o meno.</p>
<p>Gemtuzumab</p>	<p>Mylotarg[®] Pfizer ev 5 mg 1 fl</p>	<p>€ 8.500,00 (prezzo ex-factory)</p>	<p>H OSP Scheda di monitoraggio AIFA</p>	<p>In combinazione a terapia con daunorubicina (DNR) e citarabina (AraC) per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 15 anni con leucemia mieloide acuta (LMA) CD33- positiva <i>de novo</i>, precedentemente non trattata, ad eccezione della leucemia promielocitica acuta (LPA)</p>
<p>Treosulfan</p>	<p>Treosulfan Tillomed[®] ev polvere 5 g 5 fl</p>	<p>€ 4.900,00</p>	<p>C OSP</p>	<p>Trattamento palliativo del cancro ovarico epiteliale avanzato dopo almeno una linea di terapia standard.</p>

ERRATA CORRIGE

Nel numero 2 d'Infofarma, a pagina 22, era stato pubblicato un errore nel grafico del costo per dose della specialità Pecfent a base di fentanil short-acting. Nel grafico sotto è rappresentato il costo SSN con la relativa correzione. Per le specialità che dispongono di varie formulazioni con un numero di unità posologico diverso (Actiq, Instanyl, Pecfent, Vellofent) si è scelto il prezzo della formulazione con il n° maggiore di unità posologiche.



ALLEGATO ALL'ARTICOLO "PROBIOTICI: UTILI INUTILI DANNOSI?"

Scheda n. 1

Rao SSC et al. Brain foginess, gas and bloating: a link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis. *Clin Transl Gastroenterol* 2018 Jun 19; 9:162. doi: 10.1038/s41424-018-0030-7

Problema - L'acidosi lattica è caratterizzata (anche) da ottundimento cerebrale (BF, Brain Foginess) e può manifestarsi nella sindrome dell'intestino corto. Non è noto se possa insorgere in pazienti con intestino intatto.

Obiettivo dello studio - Determinare se ottundimento cerebrale, gas e gonfiore intestinale possono correlarsi ad acidosi lattica da eccessiva proliferazione di batteri intestinali (Small Intestinal Bacterial Overgrowth, SIBO).

Metodo - Sono stati arruolati pazienti che presentavano gas, gonfiore, BF, intestino intatto e test endoscopici e radiologici negativi assieme a quelli senza BF. Tutti i soggetti del gruppo BF stavano prendendo probiotici (da 3 mesi e 3 anni). Alcuni ne assumevano 2-3 diverse varietà contenenti *Lactobacillus sp* e/o *Bifidobacterium sp* o *Streptococcus thermophilus* e altri. La SIBO è stata valutata con breath test al glucosio e aspirazione/coltura duodenale. Le valutazioni metaboliche comprendevano l'acido lattico renale ed ematico, e i livelli di ammoniaca. Sono stati valutati i sintomi intestinali e il transito gastrointestinale.

Risultati - Sono stati esaminati 30 pazienti con BF e 8 senza. Gonfiore addominale, dolore, distensione e gas erano i sintomi più gravi e la loro prevalenza era simile tra pazienti. Nel gruppo BF, tutti avevano utilizzato probiotici. La SIBO era maggiormente prevalente nel gruppo BF rispetto al gruppo non BF (68 vs 28%, $p = 0,05$), l'acidosi lattica nel gruppo BF rispetto al gruppo non BF (77 vs 25%, $p = 0,006$). Il transito gastrointestinale è risultato lento in 10/30 pazienti con BF (33%) e 2/8 (25%) senza. Altri test metabolici sono apparsi insignificanti. Dopo la sospensione dei probiotici e un ciclo di antibiotici, il BF si è risolto e i sintomi gastrointestinali sono migliorati significativamente in 23/30 (77%, $p = 0,005$).

Conclusione - In una coorte di soggetti senza intestino corto è stata osservata una sindrome di BF, meteorismo e gonfiore probabilmente correlati all'uso di probiotici, eccessiva proliferazione di batteri intestinali (SIBO) e acidosi lattica. I pazienti con BF presentavano una prevalenza di SIBO e di acidosi lattica. I sintomi miglioravano con antibiotici e sospendendo i probiotici.

Scheda n. 2

Bafeta A et al. Harms reporting in randomized controlled trials of interventions aimed at modifying microbiota: a systematic review. *Ann Int Med* 2018 August 21;169:240-47

Problema - L'interesse e il consumo di probiotici, prebiotici e simbiotici sono aumentati nel tempo in modo esponenziale, sebbene la sicurezza e i potenziali danni del loro utilizzo siano poco conosciuti. Ciò deriva soprattutto da una generale forte convinzione che la somministrazione di tali prodotti, mirati alla modificazione del microbiota per ottenere benefici in termini di salute, nonostante la carenza di dati probanti a riguardo, sia del tutto priva di rischi.

Obiettivo dello studio - L'indagine congiunta di ricercatori francesi ed americani è finalizzata a valutare il livello e la qualità delle segnalazioni di eventi avversi negli studi condotti su tali prodotti.

Metodo - Revisione di RCT disponibili dal 2015 a marzo 2018 (Cochrane, PubMed, Embase, Web of Science), in cui siano state valutate efficacia e sicurezza di almeno un prodotto probiotico, prebiotico o simbiotico. In modo più specifico, è stata presa in esame la presenza o meno di informazioni relative ai rischi (tossicità, eventi avversi, effetti collaterali) e, in caso positivo, come siano state riportate.

Risultati: Dati quantitativi - Di 384 studi in esame, 136 sono stati condotti su volontari sani, 284 su pazienti con varie condizioni cliniche. In tali studi, i probiotici sono stati i prodotti più frequentemente valutati (69%). 195 indagini sono state condotte in soggetti ambulatoriali con varie condizioni mediche, 53 in pazienti ospedalizzati o in terapia intensiva. In 106 studi su 384 (28%) non è stata fornita alcuna informazione relativa ai rischi, in 311 (81%) non erano riportati dati sugli eventi avversi negli abstract. In 347 studi (90%) non sono state esplicitate le definizioni di eventi avversi e di eventi avversi gravi, mentre per 372 (97%) non sono stati descritti i metodi di raccolta di informazioni sui rischi. Anche se in 242 studi è stato riportato qualche risultato sulla sicurezza (63%), pochi tra essi (18%) hanno identificato con chiarezza la popolazione inclusa nell'analisi. Il numero degli eventi avversi e di quelli gravi per gruppo di studio è stato segnalato rispettivamente solo dal 21% e dal 20% degli studi considerati. Solo in 7 su 53 studi condotti in pazienti ospedalizzati o in terapia intensiva è stato evidenziato il numero di eventi avversi gravi per gruppo di studio. Il numero di partecipanti ritirati per eventi avversi è stato riportato solo nel 30% degli studi.

Dati qualitativi - 9 studi (2%) hanno adeguatamente riportato i metodi utilizzati per la valutazione dei rischi, citando la definizione di eventi avversi, le modalità e i tempi di raccolta dati; 23 studi (6%) hanno adeguatamente descritto i risultati di sicurezza segnalando il numero di ritirati a causa di effetti indesiderati, nonché il numero di eventi avversi e di eventi avversi gravi, con metriche appropriate e denominatore utilizzato per l'analisi di sicurezza; 9 studi (2%) hanno

adeguatamente riportato tutti i parametri raccomandati dalla linea guida, vale a dire: numero di ritiri dei partecipanti a causa di rischi, la definizione di eventi avversi e di eventi avversi gravi, numero di eventi avversi, grado, tipo e gravità per gruppo di studio. La segnalazione degli eventi avversi è stata in gran parte considerata inadeguata: il 37% degli studi li descrive solo utilizzando frasi generiche; il 16% usa una metrica inadeguata; l'8% fornisce solo il numero complessivo di eventi avversi; il 21% utilizza per riportarli alcune restrizioni (comuni, gravi, imprevisti); il 7% li aggrega per grado, tipo e gravità; il 5% fornisce solo confronti di statistica globale.

Conclusione - La revisione sistematica di 384 RCT su probiotici, prebiotici e simbiotici ha evidenziato che la segnalazione dei rischi conseguenti all'impiego di questi prodotti è spesso mancante, insufficiente o inadeguata. Un terzo degli studi manca di qualsiasi informazione in merito, e solo il 2% ha adeguatamente riportato dati importanti sulla loro sicurezza. I motivi di questa mancata raccolta e comunicazione dei dati negli studi possono essere molteplici, ma il principale probabilmente è rappresentato dalla forte credenza e convinzione (di ricercatori, medici e pazienti) che probiotici, prebiotici e simbiotici siano del tutto innocui e che quindi non sia necessaria una valutazione dettagliata dei loro potenziali danni. Il profilo di sicurezza di un intervento non dovrebbe mai essere presunto, ma rigorosamente valutato e riportato, e questo ancora di più quando è attuato in soggetti vulnerabili o critici sul piano clinico. La poca chiarezza e trasparenza sui dati di sicurezza potrebbero comportare decisioni sbagliate da parte di medici o di personale che svolge professioni sanitarie con possibili conseguenze nel paziente.

Scheda n. 3

Zmora N et al. Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features. *Cell* 2018 Sep 6; 174:1388-1405.e21

Problema - I probiotici sono di solito empiricamente utilizzati in individui sani come strumenti per migliorare la qualità della vita e la prevenzione di malattie. Tuttavia, la dimostrazione dell'efficacia della colonizzazione della mucosa intestinale da parte dei probiotici rimane scarsa e controversa. Gli studi finora effettuati hanno in maggioranza analizzato i ceppi di microrganismi presenti nelle feci, alcuni dimostrando che i probiotici somministrati si stabiliscono nell'intestino influenzando il microbiota intestinale, altri invece che non si correlano o si correlano solo in minima parte al microbiota.

Obiettivo dello studio - Valutare direttamente nell'intestino gli effetti dei probiotici nei topi e nell'uomo, in particolare, per testare se colonizzano effettivamente l'intestino.

Metodo - Sono arruolati 29 adulti sani che, dopo esame della loro alimentazione, frequenza di assunzione dei cibi e stile di vita, sono assegnati a un gruppo di intervento con probiotici, o di controllo con placebo, o a non ricevere alcun trattamento (gruppo di pura osservazione). Tra 19 soggetti del gruppo di intervento, a 14 è somministrato un supplemento di probiotici due volte al giorno, e a 5 un placebo due volte al giorno, per 4 settimane. Il supplemento conteneva 11 ceppi di probiotici: *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium breve*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium longum subsp longum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum* e *B. longum subsp infantis*. Sono raccolti campioni di feci dei partecipanti al basale, ogni giorno per la prima settimana e ogni settimana fino alla fine del follow-up. Sono eseguite biopsie luminali, delle mucose e regionali prima e durante lo studio nei soggetti trattati con probiotici, in quelli che assumono placebo e in quelli non coinvolti nell'intervento. Nel contempo, lo stesso supplemento di probiotici viene somministrato a un gruppo di topi sterilizzati a livello intestinale e a un gruppo di topi con i loro microrganismi.

Risultati - Questo studio aggiunge una serie di dati secondo i quali le risposte variabili al trattamento probiotico osservate sono dovute in parte ai microbiomi indigeni dei partecipanti e alle funzioni ivi codificate. I pattern di colonizzazione della mucosa nel tratto GI del gruppo dei partecipanti mostrano di essere variabili, dipendendo dal ceppo del probiotico, dal campione del tratto GI esaminato e da fattori tipici ed unici del microbiota di quella persona.

Conclusione - I risultati dello studio confermano quanto è noto sulla base di studi finora condotti, vale a dire la grande variabilità di composizione del microbiota umano, conseguente alla sua alta specificità tra individui secondo specie e ceppo, e, nel contempo, l'esistenza di una stabilità di funzione che permette al microbiota di mantenere la capacità di condurre un set di base di reazioni biochimiche. Mentre un arricchimento di alcune funzioni metaboliche appare presente in individui permissivi alla colonizzazione durante il trattamento probiotico, un gruppo di resistenti presenta livelli relativamente alti di queste funzioni prima del trattamento probiotico. In pratica, il fatto che i probiotici non riescano talora a colonizzare i tratti gastrointestinali suggerisce che non dovrebbero essere universalmente somministrati come integratori "a taglia unica", ma adattati ai bisogni di ciascun individuo. A questo riguardo, in analisi successive i ricercatori sono stati in grado di utilizzare la conoscenza dei pattern di espressione genica intestinale di individui e il loro microbioma di riferimento per prevedere con precisione in che modo i probiotici avrebbero agito.

Scheda n. 4

Suez J et al. Post-antibiotic gut mucosal microbiome reconstitution is impaired by probiotics and improved by autologous FMT. *Cell* 2018 Sep 6; 174:1406-1423.e16

Problema - Nella cultura e visione di molti medici e farmacisti, e della gente in generale, è fortemente radicato il convincimento che la somministrazione di probiotici prima, durante e dopo l'uso di antibiotici sia efficace ed utile, oltre che sicura, per contrastare i loro effetti negativi a livello intestinale. Gli autori dello studio hanno voluto testare come i probiotici colonizzano l'intestino dopo trattamento con antibiotici e in che modo ciò influenza l'ospite umano e il suo microbioma.

Metodo - 21 volontari adulti sani sono stati preliminarmente sottoposti a gastroscopia e colonscopia per poter valutare successivamente le variazioni del microbiota dopo trattamento con antibiotici. Ai soggetti dello studio è stata poi somministrata per una settimana una combinazione antimicrobica orale ad ampio spettro a base di ciprofloxacina e metronidazolo. Dopo trattamento, sempre mediante metodo endoscopico, è stata valutata la ricolonizzazione intestinale di due gruppi di persone sottoposte rispettivamente a un ciclo di quattro settimane di probiotici (gli stessi dello studio di Zmora, Scheda n. 3), o a trapianto autologo di microbiota fecale (recuperato prima del trattamento antibiotico), lasciando che un terzo gruppo recuperi in modo naturale il proprio microbiota.

Risultati - Diversamente dallo studio di Zmora (Scheda 3), tutti i volontari trattati con probiotici sono risultati "permissivi" alla ricolonizzazione intestinale, essendo il microbiota originario in gran parte distrutto dal trattamento con antibiotici. Tuttavia, la colonizzazione da parte dei probiotici ha impedito al microbioma e all'espressione genica di ritornare alle normali configurazioni originarie pre-antibiotici per alcuni mesi successivi, in un tempo nettamente maggiore rispetto al gruppo non sottoposto a trattamento. Nei soggetti sottoposti a trapianto di microbiota fecale autologo la ricolonizzazione nativa e il profilo di espressione genica intestinale sono tornate alla normalità in pochi giorni.

Conclusione Contrariamente all'attuale dogma secondo il quale i probiotici sono efficaci ed, in ogni caso, di utilità per quanti assumono antibiotici, lo studio rivela un loro effetto collaterale indesiderato e potenzialmente allarmante, con riflessi negativi anche di lunga durata. Al contrario, il trattamento personalizzato con i microorganismi del trapianto fecale autologo è apparso in grado di reintegrare il microbiota intestinale e produrre un'eliminazione totale degli effetti negativi dovuti ad una sua alterazione. L'ipotesi è, almeno sul piano ideale, che i preparati di probiotici possono essere personalizzati e adattati alle necessità di ciascun individuo; sul piano pratico, in caso di particolare necessità, può essere indicato il trapianto di microbioma fecale autologo. Infine, secondo i ricercatori, i risultati dello studio possono anche indicare la necessità di una diagnostica che orienti a bisogni terapeutici specifici e non a un consumo empirico universale dei probiotici.

Scheda n. 5

Ref. Oliveira BCM et al. Probiotic product enhances susceptibility of mice to cryptosporidiosis *Appl Environ Microbiol.* 2018 Oct 17;84(21). pii: e01408-18. doi: 10.1128/AEM.01408-18

Problema - La criptosporidiosi, una delle principali cause di diarrea tra i bambini, è provocata da parassiti *apicomplexa* classificati nel genere *Cryptosporidium*. Il maggiore rischio di contrarre questa infezione deriva dall'acqua inquinata.

Obiettivo dello studio - Non esistono farmaci in grado di combattere la criptosporidiosi e ciò ha indotto la ricerca di trattamenti alternativi. Lo studio si è prefissato di studiare l'impatto di probiotici sul decorso dell'infezione.

Metodo - Il microbiota intestinale nativo di topi immunosoppressi, privo di agenti patogeni, è inizialmente sottoposto a deplezione con antibiotici somministrati per via orale. Successivamente viene aggiunto all'acqua potabile un prodotto probiotico disponibile in commercio, contenente microrganismi vivi tipici dell'intestino, per contrastare la criptosporidiosi. I topi sono poi infettati da oocisti di *Cryptosporidium parvum*.

Risultati - Nei topi trattati con probiotici si è osservato un aumento della gravità dell'infezione. Questi risultati suggeriscono che i probiotici hanno indirettamente alterato il microambiente o l'epitelio intestinale, favorendo la proliferazione di *C. parvum*.

Conclusione - I risultati dello studio mostrano che, nell'intestino dei topi, il *C. parvum* ha risposto negativamente ai cambiamenti indotti dai probiotici utilizzati. Secondo i ricercatori, l'obiettivo è di individuare una correlazione tra microbiota intestinale e proliferazione di *cryptosporidium* predisponendo probiotici in grado di aiutare l'organismo a combattere l'infezione.

Scheda n. 6

Schnadower D et al. Lactobacillus rhamnosus GG versus placebo for acute gastroenteritis in children. N Engl J Med 2018 Nov 22; 379:2002-14. doi: org/10.1056/NEJMoa1802598

Problema - Studi in precedenza condotti sui probiotici nella gastroenterite (GE) infantile appaiono limitati per una serie di motivazioni: piccola dimensione, outcome spesso non chiari, formulazioni variabili, mancanza di cecità, occultamento delle allocazioni, sponsorizzazione dei produttori. Ovviamente, le metanalisi di tali studi imperfetti mostravano i benefici dei probiotici, tanto da essere impiegati sempre di più nonostante le loro limitate conoscenze.

Obiettivo dello studio - Valutare l'efficacia dei probiotici in uno studio multicentrico, controllato, randomizzato e in doppio cieco.

Metodo - E' stato condotto uno studio prospettico, randomizzato e in doppio cieco su bambini di età compresa tra 3 e 48 mesi ricoverati per GE in 1 dei 10 reparti di emergenza pediatrici degli Stati Uniti. Nei soggetti arruolati, oltre a una terapia standard della GE, è stato attuato un ciclo di 5 giorni di *Lactobacillus rhamnosus GG* alla dose di 1×10^{10} unità formanti colonie due volte al giorno, oppure placebo di confronto. Outcome primario: GE moderata-grave, definita come un episodio della malattia con punteggio totale sulla scala Vesikari modificata ≥ 9 (punteggi da 0 a 20, con valori più alti indicanti una malattia più grave), nei 14 giorni dopo l'arruolamento. Outcome secondari: durata e frequenza di diarrea e vomito, giorni di assenza dalla scuola materna a causa della malattia, tasso di trasmissione domestica (definito come lo sviluppo di sintomi di GE per contatti familiari precedentemente asintomatici).

Risultati - Sono stati arruolati 971 bambini, 943 (97,1%) hanno completato lo studio. Età media 1,4 anni; maschi 513 (52,9%). Le indagini di follow-up sono state condotte giornalmente per 5 giorni; poi per 14 giorni e a un mese dopo l'arruolamento. Outcome primario - Il punteggio totale sulla scala Vesikari nel periodo di 14 giorni dopo arruolamento è stato ≥ 9 in 55 dei 468 bambini (11,8%) nel gruppo *L. rhamnosus GG* e in 60 su 475 partecipanti (12,6%) nel gruppo placebo (RR: 0,96; IC 95%: 0,68-1,35; P=0,83).

Outcome secondari - Non sono emerse differenze significative tra il gruppo *L. rhamnosus GG* e il gruppo placebo relativamente alla durata della diarrea (mediana, 49,7 ore nel gruppo *L. rhamnosus GG* e 50,9 ore nel gruppo placebo; P=0,26), durata del vomito (mediana, 0 ore in entrambi i gruppi, P=0,17), giorni di assenza asilo (mediana, 2 giorni in entrambi i gruppi, P=0,67), tasso di trasmissione familiare (rispettivamente, 10,6% e 14,1% nei due gruppi, P=0,16).

Conclusione - In uno studio condotto su una popolazione di circa 1000 bambini con GE acuta ricoverati in 10 dipartimenti d'urgenza statunitensi è emerso che i probiotici non erano in grado di migliorare gli outcome primario e secondari dei pazienti, rispetto al placebo, nelle due settimane successive all'inizio del trattamento. Anche per outcome valutati per sottogruppi di pazienti (bambini più giovani vs più vecchi, antibiotici somministrati o non somministrati, bimbi allattati esclusivamente al seno o no) non si è osservata alcuna differenza tra soggetti trattati con probiotico o placebo.

Scheda n. 7

Freedman SB et al. Multicenter trial of a combination probiotic for children with gastroenteritis. N Engl J Med. 2018 Nov 22; 379:2015-26. doi: 10.1056/NEJMoa1802597

Problema - La GE acuta è una causa frequente di ricoveri di bambini: per tale condizione si contano ogni anno negli Stati Uniti circa 1,7 milioni di visite in dipartimenti di emergenza infantile. Le attuali opzioni di trattamento comprendono il controllo dei sintomi, la prevenzione della disidratazione e della diffusione dell'infezione per contatto. L'uso dei probiotici per tale condizione è alquanto diffuso e cresciuto dopo attestazioni suggestive di una loro efficacia, ma la maggior parte degli studi è stata di piccole dimensioni, non randomizzata e mancante il controllo di qualità per i probiotici testati.

Metodo - Lo studio, randomizzato, in doppio cieco, ha coinvolto 886 bambini di età compresa tra 3 e 48 mesi ricoverati per GE in sei reparti di emergenza pediatrici del Canada. Ai soggetti arruolati, oltre a una terapia standard della GE, sono stati trattati per 5 giorni con una preparazione di probiotici contenenti una combinazione di *Lactobacillus rhamnosus R0011* e *Lactobacillus helveticus R0052*, alla dose di 4×10^9 unità formanti colonia due volte al giorno, oppure placebo. Outcome primario era la GE da moderata a grave, definita in base a un punteggio dei sintomi ottenuto dopo l'arruolamento nello studio sulla scala Vesikari modificata. La scala Vesikari è di 20 punti, e valuta il quadro clinico completo della GE tenendo conto della gravità e della durata della diarrea e del vomito, della gravità della febbre e della disidratazione, come anche della necessità di trattamento. Il punteggio fissato nello studio doveva essere pari o superiore a 9, con punteggi più alti indicanti una malattia più grave. Gli esiti secondari includevano la durata della diarrea e del vomito, la percentuale di bambini sottoposti a visite non programmate dal medico e la presenza o assenza di eventi avversi.

Risultati - Nei 14 giorni successivi all'arruolamento nessuna differenza dei sintomi di GE moderata-grave è stata riscontrata nei bambini assegnati ai probiotici e quelli trattati con placebo. I sintomi si sono infatti manifestati in 108 su 414 soggetti del gruppo probiotici e in 102 su 413 del gruppo placebo (odds ratio 1,06; IC95% 0,77-1,46; P=0,72). Dopo aggiustamento dell'analisi per sito dello studio, età, positività al rotavirus nelle feci e frequenza di diarrea e vomito prima dell'arruolamento, è emerso che l'assegnazione a uno dei due gruppi non prediceva l'evoluzione della GE da moderata a grave (odds ratio, 1,06; IC 95%, 0,76-1,49; p=0,74). Lo studio inoltre non ha rilevato differenze nella durata mediana della diarrea, vomito, visite non programmate presso il proprio medico. Nessuna differenza tra gruppi è stata inoltre riscontrata nella segnalazione di eventi avversi.

Conclusione – Lo studio dimostra che nei bambini accolti per GE in dipartimenti pediatrici d'urgenza, la somministrazione due volte al giorno di una combinazione dei probiotici *L. rhamnosus* e *L. helveticus* non impedisce lo sviluppo della stessa condizione, da moderata a grave, nei 14 giorni dall'arruolamento.

Scheda n. 8

Ong TG et al. Probiotics to prevent infantile colic. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Mar 13;3:CD012473. doi: 10.1002/14651858.CD012473.pub2

Problema - La colica infantile si manifesta in un numero elevato di bambini nei primi mesi di vita. Attualmente non esistono farmaci di sicura efficacia in grado di contrastarla. La revisione di studi esistenti si propone di valutare l'efficacia e la sicurezza dei probiotici nella prevenzione o riduzione della gravità della colica infantile.

Metodo - Sono stati selezionati studi randomizzati e controllati, condotti su bambini di età inferiore a un mese, senza diagnosi di colica infantile al momento del reclutamento. Gli studi prevedevano l'utilizzo di qualsiasi probiotico, da solo o in combinazione con un prebiotico (simbiotico), confrontato con nessun intervento, o altro/i intervento/i, o un placebo. Obiettivo principale della revisione era di evidenziare l'effetto degli interventi sulle coliche infantili.

Risultati - Tra numerosi studi selezionati, 6 (1.886 bambini partecipanti) hanno soddisfatto i criteri di inclusione predeterminati, in cui i probiotici erano posti a confronto con placebo. Due studi hanno valutato *Lactobacillus reuteri* DSM, due probiotici multi-ceppo, uno *Lactobacillus rhamnosus* e uno *Lactobacillus paracasei* e *Bifidobacterium animalis*. La revisione ha rilevato che, rispetto al placebo, i probiotici hanno determinato nessuna o poca differenza relativamente alla comparsa di coliche infantili, anche se sembravano ridurre la durata del pianto. Nessuna differenza è emersa nella segnalazione degli effetti collaterali: solo 4 eventi gravi sono stati riportati in uno studio di grandi dimensioni, anche se era clinicamente improbabile che fossero collegati all'assunzione di uno dei probiotici utilizzati negli studi.

Conclusione - Non esistono al momento dati evidenti che i probiotici siano più efficaci del placebo nella prevenzione delle coliche infantili.

**ALLEGATO ALL'ARTICOLO
"STUDI DEL 2018 DI PARTICOLARE INTERESSE PER LA MEDICINA
GENERALE"**

ALLEGATO

Scheda n 9 STUDI:

Gaziano J et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1036-46

Problema - L'efficacia dell'ASA nella prevenzione primaria delle patologie cardiovascolari (CVD), sia in soggetti diabetici che non diabetici, resta tuttora oggetto di controversie per l'incertezza dei risultati degli studi finora condotti.

Obiettivo - Valutare efficacia e sicurezza dell'assunzione giornaliera di ASA in compresse da 100 mg in individui non diabetici e a rischio CV moderato.

Metodo - Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, multicentrico, condotto in 7 paesi (tra cui l'Italia), finanziato da Bayer. 12.546 pazienti senza storia di CVD, ritenuti a rischio moderato (20-30% rischio CV a 10 anni, 10-20% rischio di coronaropatia) sono stati randomizzati a ricevere ogni giorno ASA (100 mg) o placebo. **Criteri di inclusione:** uomini, età ≥55 anni e ≥2 fattori di rischio; donne, ≥60 anni e ≥3 fattori di rischio. **Criteri di esclusione:** diabete, precedente ulcerazione o sanguinamento gastrointestinale. Al basale, il 75% dei partecipanti stava assumendo farmaci antipertensivi e il 43% statine.

Risultati - Durante un follow-up mediano di 5 anni, l'incidenza dell'endpoint primario (morte CV, infarto miocardico, angina instabile, ictus o TIA) è risultato simile nei gruppi ASA e placebo (4,3% vs 4,5%; P=0,6), senza differenze significative nel tempo del primo evento, così come senza nessuna differenza per i singoli componenti dell'endpoint primario. Nessun sottogruppo (definito per sesso, età, fumo, indice di massa corporea o a rischio calcolato a 10 anni al basale) ha tratto chiari benefici dall'ASA. Sanguinamento GI si è manifestato più di frequente con ASA rispetto a placebo (1% vs 0,5%, P=0,0007), ma solo pochi eventi emorragici in ciascun gruppo sono apparsi "gravi".

ASCEND Study Collaborative Group Bowman L et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529-39

Problema - Come sopra.

Obiettivo - Valutare efficacia e sicurezza dell'assunzione giornaliera di ASA in compresse da 100 mg in individui diabetici e senza evidenza di patologia CV al reclutamento.

Metodo - Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, finanziato da Bayer, in cui sono stati arruolati 15.480 pazienti (età >40 anni) assegnati a caso a trattamento con ASA 100 mg/die oppure a placebo (e a supplementazione con 1 grammo di omega-3 o placebo). **Criteri di esclusione:** indicazione di assunzione ASA o controindicazioni ad esso. Età media dei pazienti inclusi nello studio: 63 anni, sesso maschile: 63%. **Outcome primario efficacia:** evento cardiovascolare maggiore (infarto e ictus non fatali, TIA, morte CV). **Outcome primario sicurezza:** un sanguinamento maggiore. I soggetti sono stati stratificati in tre gruppi in base al rischio al basale di eventi CV: < 5%, 5%-10%, >10%.

Risultati - Nel corso di un follow-up medio di 7,4 anni, l'incidenza di eventi CV maggiori è risultata inferiore di 1 punto percentuale nel gruppo trattato con ASA rispetto al gruppo placebo (8,5% vs 9,6%; P=0,01), ma l'incidenza di eventi emorragici maggiori si è dimostrata 1 punto percentuale più alto con l'ASA (4,1% vs 3,2%; P = 0,003). L'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori e sanguinamenti maggiori non è risultata diversa tra le differenti stratificazioni di rischio cardiovascolare. (Per inciso: non è stata evidenziata differenza significativa nella prevenzione nei diabetici di insorgenza di infarto o ictus tra gruppi omega 3 e placebo).

McNeil JJ et al. for the ASPREE Investigator Group Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018; 379:1499-1508

McNeil JJ et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1509-18.

McNeilJJ et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1519-28

Problema - Un gran numero di anziani è in trattamento con ASA , taluni per motivi clinicamente documentati, ma molti altri, anche se sani, a partire da risultati di studi discutibili o dati di prevenzione primaria o estrapolati da setting di prevenzione secondaria.

Obiettivo - Valutare efficacia e sicurezza dell'ASA nella prevenzione primaria di eventi CV in anziani sani.

Metodo - Tra il 2010-2014 sono stati arruolati circa 19.114 soggetti residenti in comunità (56,4% donne), randomizzati a trattamento con ASA 100 mg/die (9525) oppure a placebo (9589). Principale **criterio di selezione:** età ≥70 anni (≥65 anni di età tra neri e ispanici). **Criteri di esclusione:** patologia CV nota, sostanziale disabilità cognitiva o fisica, alto rischio emorragico; la maggior parte dei partecipanti presentava uno o più fattori di rischio CV). **Endpoint primario:** composito morte, demenza, disabilità fisica persistente. **Endpoint secondari:** emorragie importanti, patologia CV (cardiopatia ischemica fatale, infarto miocardico non fatale, ictus fatale o non fatale, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca).

Risultati - Nel corso di un follow-up mediano di 4,7 anni, sono stati osservati i seguenti risultati (pubblicati su *N Engl J Med* in tre articoli separati): **endpoint primario** identico nei gruppi ASA e placebo (21,5 vs 21,2 /1.000 anni-paziente; HR=1,01; IC 95% 0,92-1,11; P=0,79); **mortalità per tutte le cause** (1052 decessi): più alta con ASA rispetto a placebo (12,7 vs 11,1/1.000 anni-paziente; HR=1,14; IC 95% 1,01-1,29); differenza attribuibile a un numero significativamente maggiore di decessi per cancro con ASA (3,1% vs 2,3%; HR=1,31; IC 95% 1,10-1,56); nessuna differenza tra gruppi nell'endpoint composito o in ogni endpoint CV individuale (nessun sottogruppo, comprese le persone con più fattori di rischio, ha tratto beneficio CV dall'ASA; emorragia

maggiore si è verificata significativamente più di frequente con ASA che con placebo (8,6 vs 6,2/1000 anni-paziente, HR 1,38; IC 95% 1,18 - 1.62; P<0.001)

Conclusioni- In base ai risultati delle tre indagini (Gaziano, ASCEND e i tre studi McNeill), l'assunzione continuativa di ASA 100 mg/die non trova alcuna ragione in prevenzione primaria, anche nel soggetto con diabete mellito, e ciò a motivo dell'aumentato rischio di emorragia e di mortalità da essa indotto e nessuna differenza relativa ad endpoint funzionali importanti quali disabilità cognitiva e fisica. La ragione del leggero aumento di mortalità per neoplasie nei trattati con ASA non è chiara, ma i tumori GI appaiono particolarmente rappresentati nell'eccesso.

Scheda n 10 STUDIO - Gardner CD et al. Effect of low-fat versus low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: the DIETFITS randomized clinical trial. JAMA 2018;319:667-79

Problema - La correzione dell'alimentazione costituisce l'elemento chiave per conseguire con successo la perdita di peso. Per ottenere un calo ponderale non esistono a tutt'oggi dati attendibili di superiorità di una strategia dietetica rispetto ad un'altra. Studi pregressi suggeriscono che la costituzione genetica e la dinamica glucosio/insulina possono modificare gli effetti delle diete.

Obiettivo - Determinare l'effetto di una dieta salutare a basso contenuto di grassi (*Healthy Low-Fat*, HLF) rispetto a una dieta salutare a basso contenuto di carboidrati (*Healthy Low-Carbohydrate*, HLC) sulla variazione di peso e valutare se la costituzione genetica o la secrezione di insulina si associano agli effetti di entrambe le diete.

Metodo - Nello studio clinico randomizzato sono stati arruolati 609 adulti non diabetici, età 18-50 anni (media 40 ± 7), 57% donne, BMI tra 28 e 40 kg/m² (media 33 ± 3). 305 soggetti sono stati assegnati alla HLF, 304 alla HLC e seguiti per 1 anno per valutarne in tale periodo le variazioni del peso. Lo studio ha inoltre esaminato gli assetti genotipici dei pazienti relativi a 3 SNP (*single nucleotide polymorphism*) relativi a geni che regolano il metabolismo dei grassi e dei carboidrati, la sensibilità all'insulina e il dispendio energetico, derivandone tre diversi pattern, rispettivamente uno che raggruppava i genotipi più sensibili ai grassi (180, 30%), un secondo più sensibili ai carboidrati (244, 40%), il terzo neutro con assetto ugualmente sensibile. La secrezione insulinica è stata valutata con dosaggio dell'insulinemia, 30 min dopo carico orale di glucosio. I partecipanti sono stati istruiti su come ottenere e mantenere a lungo termine il minore contenuto di grassi o di carboidrati nella dieta. Outcome primario: valutazione della modifica del peso a 12 mesi e determinazione di possibile correlazione tra tipo di dieta ed assetto genotipico, tra dieta ed insulinosecrezione, tra dieta e perdita di peso.

Risultati - Lo studio è stato completato da 481 soggetti (79%). Il calo ponderale a 12 mesi è stato: -5.3 kg per la dieta HLF rispetto a -6.0 kg per la dieta HLC, con una differenza media tra i gruppi di 0,7 kg [IC 95%, da -0.2 a 1.6 kg]. Non è emersa nessuna interazione significativa tra dieta ed assetto genotipico (P=0,20) o dieta ed insulinosecrezione a 30 minuti (P=0,47) con la perdita di peso a 12 mesi. Gli eventi avversi e quelli seri sono stati pochi (18) ed egualmente distribuiti nei due gruppi.

Conclusione - In un campione di soggetti sovrappeso e/o obesi non diabetici, a 12 mesi non è emersa una differenza statisticamente significativa di perdita di peso tra trattati con una dieta a basso contenuto di grassi ed una a basso contenuto di carboidrati, così come non sono state evidenziate interazioni tra assetto genotipico e insulinosecrezione con l'effetto delle diete sul calo ponderale.

Scheda n 11 STUDIO - Mitchell CM et al. Efficacy of vaginal estradiol or vaginal moisturizer vs placebo for treating postmenopausal vulvovaginal symptoms: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2018; 178:681-690.

Problema - La vulvovaginite atrofica è una condizione molto fastidiosa sperimentata da circa il 50% delle donne in post-menopausa. I sintomi ad essa correlati vanno da prurito vaginale, dolore, dispareunia a frequenza e urgenza urinaria con o senza incontinenza, e possono costituire un impatto fortemente negativo sulla qualità della vita.

Obiettivo - Valutare l'efficacia di due trattamenti al momento più comunemente raccomandati contro tali sintomi, vale a dire una terapia sostitutiva con compresse vaginali di estrogeni a basso dosaggio o creme lubrificanti locali non ormonali, confrontandoli con un gel lubrificante usato come placebo.

Metodo - Nello studio in doppio cieco sono state arruolate 302 donne, la maggior parte tra 55 e 64 anni (media 61), 88% bianche, 81% sessualmente attive, con sintomi da moderati a gravi di prurito, secchezza e irritazione vaginale (almeno settimanali nei passati 30 giorni) o dolore durante l'attività sessuale almeno mensile. Quest'ultimo era il sintomo più comunemente segnalato dalla maggioranza delle donne (60%), seguito dalla secchezza vulvovaginale (21%). A random sono state distribuite in tre gruppi: 102 donne, trattate con compresse vaginali di estradiolo (10 mcg, 1 compressa ogni giorno per due settimane, poi due volte alla settimana per le rimanenti 10 settimane dello studio più un gel placebo, 3 volte alla settimana) sono state confrontate con un secondo gruppo di 100 donne trattate con gel vaginale idratante a lunga durata**, una applicazione ogni 3 giorni per tutta la durata dello studio, più compresse vaginali quale placebo, e con un terzo gruppo di 100 donne sottoposte a doppio placebo, in pratica solo il gel lubrificante. End point primario: riduzione dei sintomi vulvovaginali, quali secchezza, prurito, irritazione e dolore alla penetrazione, valutata da 0 a 3 con punteggi più alti per i sintomi più fastidiosi.

*Costituito da idrossietilcellulosa, scelta per in suo effetto minimale sul ph e la flora vaginale.

**Utilizzato un preparato (*Replens*) composto da: acqua depurata, glicerina, olio minerale, policarbofil, carbomer omopolimero tipo B, olio di palma idrogenato, acido sorbico, metilparaben, idrossido di sodio.

Risultati – La maggior parte delle donne (97%) ha concluso lo studio fornendo i dati per l'analisi primaria. La gravità media dell'outcome primario al basale era simile tra i gruppi di trattamento: estradiolo 2,4 (IC 95%: 2,3 - 2,6); idratante 2,5 (IC 95%: 2,3 - 2,6); placebo 2,5 (IC 95%: 2,4 - 2,6).

Nell'arco di 12 settimane i tre gruppi di trattamento hanno presentato riduzioni medie simili della gravità dei sintomi dell'outcome primario: estradiolo, -1,4 (IC 95%: -1,6 a -1,2); idratante, -1,2 (IC 95%: -1,4 a -1); placebo, -1,3 (IC 95%: -1,5 a -1,1). Non sono state osservate differenze significative tra estradiolo (P=0,25) o idratante (P=0,31) rispetto al placebo.

Conclusione - Dopo 12 settimane di trattamento, l'attenuazione della sintomatologia vulvovaginale molesta in donne post-menopausa è risultata simile tra donne trattate con estradiolo, gel vaginale idratante a lunga durata, placebo. Anche il miglioramento della sensazione dolorosa durante i rapporti intimi, considerato il sintomo più fastidioso, è risultato sovrapponibile.

Scheda n 12 STUDIO - Krebs EE et al. Effect of opioid vs nonopioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip or knee osteoarthritis pain: The SPACE randomized clinical trial. JAMA. 2018;319:872-882

Problema - La terapia con oppiacei a lungo termine costituisce un approccio comune nella gestione del dolore muscoloscheletrico cronico moderato-grave, ma mancano dati di buona qualità per valutare benefici e danni comparativi con farmaci non oppiacei.

Obiettivo - Valutare nel lungo periodo (> 12 mesi) rischi e benefici di terapie con farmaci oppiacei o non oppiacei in soggetti con mal di schiena cronico da moderato a grave o dolore osteoartrosico di anca o ginocchio. In particolare, confrontare il miglioramento dell'intensità del dolore, della funzionalità ad esso correlata e gli effetti avversi indotti dalle terapie.

Metodo - Studio randomizzato e controllato, durata 12 mesi, con valutazione mascherata del risultato, allocazione nascosta dei pazienti, pragmatico, finanziato da Veterans Affairs. Criteri di inclusione: dolore osteoartrosico cronico da moderato a severo a schiena o ad anca/ginocchio, nonostante l'uso di analgesici. Dei 265 pazienti arruolati, 25 si sono ritirati prima della randomizzazione, mentre 240 (età media 58,3 anni, 87% maschi, da oltre 1 anno: dolore alla schiena 65%, ginocchio/anca 35%) sono stati suddivisi in due gruppi di 120. Trattamento (in aggiunta a interventi non farmacologici facoltativi): in entrambi i gruppi è stata seguita una strategia curativa finalizzata al miglioramento del dolore e della funzionalità, che includeva più opzioni progressive di terapia distinte in tre fasi. Nel gruppo oppiacei, la prima fase prevedeva morfina a rilascio immediato, ossicodone o idrocodone/paracetamolo; la seconda, morfina e ossicodone entrambi ad azione prolungata; la terza, fentanile trasdermico. Nel gruppo non oppiacei, la prima fase era costituita da paracetamolo e FANS; la seconda da farmaci orali adiuvanti (nortriptilina, amitriptilina, gabapentina) e da analgesici topici (capsaicina, lidocaina); la terza, da pregabalin, duloxetina e tramadolo. A seconda della risposta individuale del paziente, i farmaci erano modificati, aggiunti o aggiustati all'interno del gruppo di trattamento assegnato. Outcome primario: funzione correlata al dolore (scala di interferenza, *Brief Pain Inventory* - BPI) nell'arco di 12 mesi; outcome secondario principale: intensità del dolore (scala di gravità BPI). Per entrambe le scale BPI (range 0-10, i punteggi più alti esprimono una peggiore funzione o intensità del dolore), un miglioramento di 1 punto va considerato clinicamente importante. Al basale, i partecipanti presentavano un punteggio della scala del dolore di 5,4. L'outcome avverso primario era rappresentato dai sintomi correlati al farmaco riferiti dal paziente (range 0-19).

Risultati – Lo studio è stato completato da tutti i 240 pazienti selezionati. Outcome primario: nell'arco di 12 mesi il gruppo oppiacei rispetto ai non oppiacei non differiva in modo significativo relativamente alla funzione correlata al dolore: 3,4 vs. 3,3; differenza 0,1 (IC 95% da -0,5 a 0,7; P=0,58);). Outcome secondario principale: nello stesso periodo, l'intensità del dolore è risultata significativamente migliore nel gruppo non oppiacei: 4 vs 3,5; differenza 0,5 (IC 95% 0 - 1; P=0,03). I sintomi avversi correlati ai farmaci sono apparsi significativamente più frequenti nel gruppo oppiacei rispetto ai non oppiacei: 1,8 vs 0,9; differenza 0,9 (IC 95% 0,3-1,5; P=0,03). Altri endpoint, tra cui la qualità della vita e il ricorso a dipartimenti di emergenza, non sono apparsi significativamente differenti

Conclusione - In un periodo di 12 mesi, l'efficacia degli oppiacei non è risultata superiore a quella dei non oppiacei nel migliorare la funzionalità correlata al dolore. I risultati non supportano l'inizio della terapia con oppiacei per il mal di schiena cronico da moderato a grave o per quello osteoartrosico di anca o ginocchio. Gli oppiacei hanno inoltre provocato un numero significativamente maggiore di eventi avversi rispetto ai non oppiacei.

Scheda n 13 STUDIO - Hooton TM et al. Effect of increased daily water intake in premenopausal women with recurrent urinary tract infections: A randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2018;178:1509-15.

Problema - Le cistiti acute non complicate sono tra le infezioni più frequenti nelle donne, con insorgenza di almeno una volta nella loro vita superiore al 50%, possibilità di recidiva di un secondo episodio entro 6 mesi nel 27%, e nel 44-70% entro un anno. Molte donne con cistite presentano morbidità significative quali dolore, disagio generale e riduzione della qualità della vita. Si stima che circa il 15% dei farmaci antimicrobici sia utilizzato negli esseri umani per il trattamento di infezioni del tratto urinario, a cui significativamente contribuisce l'impiego per prevenire o trattare la recidiva di cistiti.

Obiettivo - Aumentare l'idratazione è una indicazione spesso raccomandata come misura preventiva della cistite ricorrente, ma i dati a supporto di tale intervento sono scarsi. L'indagine è stata progettata per valutare l'efficacia dell'aumento del consumo giornaliero di acqua sulla frequenza di cistiti ricorrenti in donne in premenopausa.

Metodo - Studio clinico randomizzato, in aperto, controllato, della durata di 12 mesi, attuato tra il 2013 e il 2016. Tra le 163 donne sane con cistite ricorrente (≥3 episodi nell'ultimo anno) che bevevano meno di 1,5 litri di liquidi al giorno valutate per l'ammissibilità, 23 sono state escluse e 140 assegnate all'acqua o al gruppo di controllo (età media 35,7 anni; n° di cistiti nell'anno precedente: media 3,3). Le valutazioni di assunzione giornaliera di liquidi, idratazione urinaria e sintomi della cistite sono state eseguite alle visite di base, a 6 e 12 mesi e con telefonate mensili. A random, un gruppo ha assunto 1,5 litri di acqua al giorno, in aggiunta ai liquidi assunti d'abitudine (sotto forma di bevande calde e fredde, frutta e verdura); l'altro gruppo ha bevuto meno di 1,5 litri al giorno (idem per i liquidi d'abitudine).

Outcome primario: frequenza delle cistiti nell'arco di 12 mesi. **Outcome secondari:** numero di cicli antimicrobici utilizzati; intervallo di tempo medio tra episodi di cistite e misurazioni di idratazione urinaria a 24 ore. Lo studio è stato finanziato da una società di acque minerali, che ha fornito anche l'acqua in bottiglie

Risultati - **Numero medio di cistite acuta non complicata:** 1,7 gruppo trattato vs 3,2 gruppo controllo (P >0,001). Rispetto all'anno precedente la media delle recidive si era quasi dimezzata, mentre era rimasta praticamente invariata tra le donne del gruppo con un apporto di acqua inferiore a 1,5 litri/die. Episodi complessivi di cistite nei due gruppi: 327, di cui 111 nel gruppo acqua e 216 nel gruppo di controllo. **Numero medio di cicli antibatterici per cistite:** 1,9 vs 3,6 gruppo di controllo. Intervallo medio tra un episodio di cistite e il successivo: 142,8 vs 93,5 giorni del controllo. Effetti indesiderati tra gruppi: nessuna differenza.

Conclusione - **L'aumento dell'apporto quotidiano di acqua si dimostra un mezzo efficace per ridurre il numero di episodi di cistite acuta non complicata in premenopausa. Lo studio di confronto durato un anno dimostra in modo attendibile l'indicazione da sempre consigliata, ma mai documentata da dati concreti.**

Scheda n 14 STUDI: The ASCEND Study Group Collaborativ. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. N Engl J Med 2018;379:1540-50

Problema - Sulla possibilità che gli omega-3 possano esercitare un effetto benefico nella prevenzione primaria di eventi cardiovascolari (CV) in caso di diabete mellito, patologia caratterizzata da rischio CV molto elevato, esiste molta letteratura anche se assai controversa.

Obiettivo - Valutare se l'apporto supplementare di acidi grassi omega-3 prevenga eventi CV in soggetti con diabete mellito, ma senza patologia CV.

Metodo - 15.480 soggetti con diabete (età media 63 anni, 63% maschi) sono stati assegnati a random a ricevere capsule di 1 g/die di omega-3, contenenti 460 mg di acido eicosapentaenoico e 380 mg di acido docosaesaenoico, o placebo (olio d'oliva).

Outcome primario: evento CV grave, definito come composito di infarto miocardico non fatale o ictus (esclusa emorragia intracranica confermata), attacco ischemico transitorio o morte vascolare. **Outcome secondario:** composito di qualsiasi evento vascolare grave o procedura di rivascularizzazione arteriosa.

Risultati - Nel corso di un follow-up medio di 7,4 anni, un evento vascolare grave (outcome primario) si è verificato rispettivamente nell'8,9% dei pazienti del gruppo omega-3 e nel 9,2% del gruppo placebo (RR = 0,97; IC 95%: 0,87-1,08, p = 0,55). Composito di qualsiasi evento vascolare grave o rivascularizzazione (outcome secondario) è stato osservato rispettivamente nell'11,4% e nell'11,5% dei pazienti dei gruppi omega-3 e placebo (RR = 1; IC 95%: 1,01 - 1,09).

Conclusione - **Nei pazienti diabetici senza malattia cardiovascolare accertata non esiste differenza significativa di rischio di gravi eventi vascolari tra trattati con apporto supplementare di omega-3 e quelli assegnati a ricevere placebo.**

Manson JE et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. N Engl J Med 2019;380:23-32.

Problema - Molta gente ingerisce supplementi a base di omega-3 associandoli ad una possibile prevenzione/riduzione di eventi CV (e di neoplasie), anche se i risultati di studi clinici sugli effetti di questi integratori nella popolazione generale sono poco chiari.

Obiettivo - Valutare in adulti sani i possibili benefici di tipo CV (e antineoplastico) dell'apporto degli omega-3 rispetto a placebo.

Metodo - Sono state arruolate nello studio (doppio cieco, controllato vs placebo) 25.871 persone sane (età donne ≥55 anni, uomini ≥50 anni; età media 67,1 anni; percentuale donne 50,6%): a random, 12.933 sono state assegnate al gruppo omega-3 (1 capsula di 1 g/die contenente 840 mg di acidi grassi omega-3, tra cui 460 mg di acido eicosapentaenoico e 380 mg di acido

docosaesanoico) e 12.938 al gruppo placebo. **Outcome primario:** composito di infarto del miocardio, ictus, morte per cause CV; (cancro invasivo di qualsiasi tipo). **Outcome secondari:** singoli componenti dell'endpoint cardiovascolare primario; endpoint primario composito più rivascolarizzazione coronarica; (neoplasie sito-specifiche; morte per cancro).

Risultati – **Follow-up mediano** dello studio: 5,3 anni. **Outcome CV primario** (infarto miocardico + ictus + morte cause CV): 3% gruppo omega-3 e 3,2% gruppo placebo (RR 0,92; IC 95%, 0,80-1,06; P=0,24). **Outcome CV secondari:** endpoint primario composito + rivascolarizzazione coronarica: 4% omega 3 vs 4,3% placebo (RR 0,93; IC 95%, 0,82-1,04); infarto totale miocardico: 1,1% omega-3 vs 1,5% (RR 0,72; IC 95%, 0,59-0,90); ictus totali: 1,1% in entrambi i gruppi; morte per ogni causa: 3,8% gruppo omega-3 vs 3,5% gruppo placebo. (Outcome neoplastico primario, cancro invasivo di ogni tipo: 6,3% gruppo omega-3 vs 6,2% gruppo placebo).

Conclusione – **In individui sani, l'apporto supplementare di omega-3 non ha determinato un'incidenza significativamente più bassa di eventi cardiovascolari maggiori (o di cancro invasivo) rispetto al placebo.**

The Dry Eye Assessment and Management Study Research Group. n-3 Fatty acid supplementation for the treatment of dry eye disease. N Engl J Med 2018;378:1681-90.

Problema - La sindrome dell'occhio secco, o disfunzione del film lacrimale, è una patologia cronica provocata da disidratazione della congiuntiva e della cornea, causa di disagio oculare, affaticamento e disturbi visivi che interferiscono con la lettura, l'uso del computer, la guida e altri aspetti della qualità della vita. Molti clinici raccomandano l'impiego di omega-3 per alleviare la sintomatologia di tale condizione.

Obiettivo - Verificare se, rispetto al placebo, gli omega-3 sono efficaci nella sindrome dell'occhio secco nel contesto della medicina reale.

Metodo - Studio clinico controllato in doppio cieco, finanziato da National Eye Institute (NIH), condotto in 27 centri di cura su 535 pazienti (età media 58 anni, 19% maschi) affetti da almeno sei mesi dalla sindrome dell'occhio secco moderata-grave e con punteggio al questionario OSDI (*Ocular Surface Disease Index*) compreso tra 21 e 100 (score sintomatologico basale 44/100). Il punteggio di OSDI, predisposto per identificare e quantificare i sintomi più comuni della sindrome dell'occhio secco, può variare da 0 a 100, con il valore 0 in caso di nessun disagio oculare e i punteggi più alti indicanti i maggiori sintomi di gravità. È considerato un miglioramento significativo dei sintomi una differenza di almeno 10 punti della scala di misurazione tra prima e dopo la cura. I pazienti arruolati sono stati randomizzati in due gruppi, così da assumere (345 soggetti) una dose orale di 3 grammi/die di omega-3 (2 g EPA e 1 g DHA in 5 capsule) oppure placebo (186 soggetti) in capsule di olio d'oliva. Nel corso della durata dello studio (follow-up di 12 mesi) i pazienti erano inoltre liberi di continuare a utilizzare altri rimedi per idratare la superficie oculare, come lacrime artificiali e colliri antinfiammatori. L'85,2% degli arruolati ha rispettato le indicazioni di trattamento. **Outcome primario:** a un anno, variazione media rispetto al basale nel punteggio OSDI.

Risultati - Dopo un anno di trattamento, la variazione media nel punteggio OSDI in entrambi i gruppi non si dimostra significativamente diversa tra il gruppo di pazienti trattati con omega-3 e quelli sottoposti a placebo: rispettivamente -13,9 vs -12,5 punti (IC 95%, da -5 a 1,1. P=0,21).

Conclusione – **Dal momento che è considerato clinicamente significativo un miglioramento di almeno 10 punti del questionario OSDI, la sintomatologia della sindrome dell'occhio secco è migliorata notevolmente dopo un anno di trattamento, ma la differenza osservata tra i due gruppi (omega-3 e placebo) è assai modesta, non significativa. Il che significa che omega-3 e placebo presentano effetti simili.**

Scheda n 15 STUDIO – Bhatt DL et al. For the REDUCE Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2019;380:11-22.

Problema - L'efficacia degli omega-3 nella riduzione degli eventi CV è controversa, specie in soggetti ad alto rischio di malattia CV.

Obiettivo – Valutare efficacia e sicurezza di icosapent etile, estere etilico altamente purificato dell'acido eicosapentaenoico (EPA), nel ridurre eventi CV in pazienti con trigliceridemia elevata e ad alto rischio CV.

Metodo – Nello studio, sponsorizzato dall'azienda produttrice di icosapent etile, sono stati arruolati 8.179 pazienti (età media 64 anni, donne 28%, 70,7% in prevenzione secondaria) randomizzati in rapporto di 1:1 in due gruppi: uno (4.089 pazienti) trattato con icosapent etile capsule (2 g due volte al giorno), l'altro (4.090) con placebo (olio minerale). **Principali criteri di inclusione:** età >45 anni con malattia cardiovascolare accertata o > 50 anni con diabete e almeno 1 altro fattore di rischio; trigliceridemia a digiuno, 150 - 499 mg/dl; LDL- colesterolo: 41 - 100 mg/dl. **Criteri di esclusione:** grave insufficienza cardiaca, epatopatia grave attiva, emoglobina glicata >10%, chirurgia coronarica o intervento coronarico pianificato, storia di pancreatite acuta o cronica. **Outcome primario:** composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione coronarica, angina instabile. **Outcome secondari:** composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale; variazione dei livelli dei trigliceridi e delle LDL a 1 anno; composito di morte cardiovascolare o infarto del miocardio non fatale; infarto del miocardio complessivo (fatale o non fatale); rivascolarizzazione di emergenza o di urgenza; fibrillazione/flutter atriale; morte cardiovascolare; ospedalizzazione per angina instabile; ictus fatale o non fatale; composito di morte per ogni causa, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale; morte per ogni causa. Tutti i pazienti erano in terapia con statine. Durata media follow-up: 4,9 anni.

Risultati - Outcome primario composito: 17,2% gruppo icosapent vs 22% gruppo placebo (RR 0,75; IC 95% 0,68-0,83; P<0,001).
Principali secondari: composito 11,2% gruppo icosapent vs 14,8% gruppo placebo (RR 0,74; IC 95% 0,65-0,83; P<0,001).
 Morte cardiovascolare o infarto miocardio non fatale: 9,6% icosapent vs 12,4% placebo (RR 0,75; IC 95% 0,66-0,86; P<0,001).
 Infarto miocardio fatale o non fatale: 6,1% icosapent vs 8,7% placebo (RR 0,69; IC 95% 0,58-0,81; P<0,001).
 Ictus fatale o non fatale: 1,1% icosapent vs 3,3% placebo (RR 0,72; IC 95% 0,55-0,93; P<0,001).
 Morte cardiovascolare: 4,3% icosapent vs 5,2% placebo (RR 0,80; IC 95% 0,66-0,98; P<0,01).
 Modifica livelli dei trigliceridi a 1 anno: -39 mg/dl gruppo icosapent vs +4,5 mg/dl gruppo placebo.
 Modifica LDL a 1 anno: 2 mg/dl gruppo icosapent vs 7 mg/dl gruppo placebo.

Conclusione – Rispetto al placebo, l’assunzione di icosapent etile, 4 g/die, determina una riduzione statisticamente significativa di eventi e morte cardiovascolare in soggetti con patologia o ad alto rischio CV e con ipertigliceridemia, già in terapia con statine e livelli di LDL relativamente ben controllati. I dati emersi dallo studio sono interessanti, anche perché giungono dopo numerosi studi negativi con l’impiego supplementare di omega-3. Un aspetto di questo studio è che il farmaco è stato utilizzato a una posologia più elevata di acido eicosapentenoico purificato (4 g/die) rispetto a quanto è stato testato in altri studi clinici. Attualmente sono in corso altre indagini con dosaggi di EPA da moderati a elevati. Un altro aspetto da tener in considerazione è che i pazienti arruolati in questo studio sono a rischio CV particolarmente elevato (70,7% in prevenzione secondaria), mentre quelli dello studio di Manson JE et al. (Scheda n. 6) sono a basso rischio CV (tutti in prevenzione primaria).

Scheda n 16 STUDIO - Murata S et al. Acetaminophen and febrile seizure recurrences during the same fever episode. *Pediatrics* 2018;142(5). pii: e20181009. doi: 10.1542/peds.2018-1009.

Problema - La convulsione febbrile nell’infanzia è una crisi generalizzata che può insorgere quando la temperatura corporea del bambino sale rapidamente. Si manifesta nel 2-5% di soggetti sani tra 6 mesi e 5 anni con normale sviluppo psicomotorio, senza malattia metabolica di base, infezione intracranica o precedenti danni cerebrali. Può ripetersi nell’arco di 24 ore con uno o più episodi critici nel corso della stessa manifestazione febbrile. Il paracetamolo è il farmaco più utilizzato per ridurre la temperatura elevata nel corso di una convulsione febbrile, mentre lo si ritiene inefficace per prevenire possibili recidive sia nello stesso episodio sia in altri episodi febbrili. In realtà, la relazione tra azione antipiretica e recidiva di convulsioni non è stata ben studiata

Obiettivo - Valutare se il paracetamolo è in grado di ridurre la ricorrenza di convulsioni febbrili durante lo stesso episodio e confermare la sicurezza della sua somministrazione.

Metodo - Studio clinico controllato vs placebo. Criteri di inclusione: bambini da 6 a 60 mesi indirizzati a un reparto di emergenza per convulsioni febbrili. Criteri di esclusione: pazienti con 2 o più convulsioni durante l'attuale episodio febbrile, crisi di durata >15 minuti, epilessia, anomalie cromosomiche, errori congeniti del metabolismo, tumore cerebrale, emorragia intracranica, idrocefalo o anamnesi di chirurgia intracranica; diarrea; trattamento già attuato con diazepam o con antistaminici. Numero soggetti arruolati: 438, di cui 229 inclusi a random nel gruppo paracetamolo (10 mg/kg per via rettale alla presentazione in ospedale e ogni sei ore fino a 24 ore dopo l'insorgenza dell'episodio febbrile, se la febbre restava >38°C) e 209 nel gruppo nessun trattamento antipiretico nelle 24 ore dall'insorgenza. Outcome primario: recidiva di crisi convulsive durante lo stesso episodio febbrile. Outcome secondari:

variabili associate a recidive di convulsioni febbrili (uso di paracetamolo, età, durata della convulsione).

Risultati - Il 16% circa dei bambini ha presentato un’altra convulsione durante lo stesso episodio febbrile. La recidiva è risultata pari a circa il 9% nel gruppo trattato con paracetamolo rispetto al 23,5% del gruppo nessun trattamento antipiretico (P<0,001). In un’analisi di regressione logistica multipla, l’impiego rettale di paracetamolo, l’età dei bambini e la durata della crisi convulsiva sono state indipendentemente valutate associandole alla recidiva convulsiva. I bambini non trattati con paracetamolo rettale presentavano una probabilità sei volte maggiore di avere una recidiva, mentre la minore età e la durata più breve della crisi hanno contribuito in misura minore al rischio di recidive di convulsioni febbrili. In nessun partecipante allo studio si sono manifestate reazioni avverse gravi (ad esempio ipotensione, anafilassi, ecc.) correlabili all’uso di paracetamolo

Conclusione - Il paracetamolo è un antipiretico sicuro contro le convulsioni febbrili potenzialmente efficace nel prevenire le recidive nel corso dello stesso episodio febbrile.

Scheda n 17 STUDIO – Santer M et al. Emollient bath additives for the treatment of childhood eczema (BATHE): multicentre pragmatic parallel group randomized controlled trial of clinical and cost effectiveness. *BMJ* 2018;3(361):k1332.

Problema - L'eczema infantile (noto anche come eczema atopico o dermatite atopica) è una condizione di frequente riscontro nei bambini, con ricadute notevoli sulla loro qualità di vita e della famiglia. Uno dei cardini di trattamento di tale condizione è costituito dagli emollienti, utilizzati con regolarità associati a corticosteroidi topici o inibitori della calcineurina topici, in presenza di riacutizzazioni. Si ritiene che gli emollienti agiscano con un effetto barriera sulla pelle, riducendone la perdita di umidità (e quindi la secchezza) e proteggendola da agenti irritanti. Sono utilizzati secondo tre modalità: applicati direttamente sulla cute (leave-on), usati come sostituti del sapone, impiegati come additivi del bagno.

Mentre dati attendibili supportano le prime due modalità di impiego, esiste meno concordanza sui possibili benefici degli additivi da bagno emollienti per trattare l'eczema infantile.

Obiettivo – Valutare se l'uso di additivi da bagno emollienti, in aggiunta alle cure standard, determina un miglioramento dell'eczema atopico e la qualità della vita, e se tale effetto offre un buon rapporto qualità-prezzo.

Metodo - **Studio pragmatico randomizzato, multicentrico, condotto su 483 bambini inglesi** tra 1 e 11 anni con eczema atopico in maggior parte di grado moderato (età media 5 anni, 49% maschi, 84% bianchi), condotto in 96 ambulatori di Inghilterra e Galles. I bambini sono stati suddivisi in due gruppi: a 265 del gruppo di intervento è stato prescritto l'impiego regolare di un additivo per bagno emolliente, mentre a 218 soggetti del gruppo di controllo è stato raccomandato di non usare additivi per il bagno. La durata dello studio è stata di un anno per entrambi i gruppi di pazienti, che potevano per il resto continuare la cura dell'eczema come al solito (vedi **Problema**). **Outcome primario**: gravità dell'eczema mediante determinazione settimanale nei primi 4 mesi, e poi ripetuta ogni quattro settimane fino alla fine dello studio, attraverso un questionario compilato dalle famiglie, il POEM (*Patient-Oriented Eczema Measure*). **Principali outcome secondari**: gravità dell'eczema ad 1 anno dal basale, qualità della vita specifica della malattia a 16 settimane e ad un anno, uso generale del trattamento antinfiammatorio topico (corticosteroidi, anti-calcineurina) e l'utilizzo delle risorse sono stati considerati outcome secondari.

Risultati - Nel periodo di 16 settimane, non è emersa nessuna differenza statisticamente significativa nei punteggi POEM settimanali tra i due gruppi: il punteggio medio POEM è stato 7,5 nel gruppo con additivi per il bagno e 8,4 nel gruppo senza additivi, una differenza molto inferiore a quella minima clinicamente importante (3 punti). Non sono state osservate neppure differenze significative tra i due gruppi per outcome secondari, tra cui gravità dell'eczema in un anno (bruciore, rossore), numero di riacutizzazioni, qualità della vita, rapporto costo-efficacia ed effetti avversi nei due gruppi.

Conclusione - **Gli additivi emollienti per il bagno non apportano benefici clinici significativi se utilizzati in aggiunta al normale trattamento dell'eczema dei bambini.**

Scheda n 18 LINEE GUIDA - Qaseem et al. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians (ACP). Hemoglobin A1c for glycemic control with pharmacologic therapy for nonpregnant adults with type 2 diabetes mellitus: A guidance statement update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2018 Apr 17;168(8):569-576. doi: 10.7326/M17-0939. Epub 2018 Mar 6.

Problema - Le linee guida (LG) sulla gestione del diabete di tipo 2 raccomandano l'inizio o l'intensificazione della terapia farmacologica al fine di raggiungere valori specifici di emoglobina glicata (HbA1c) in rapporto alla popolazione diabetica interessata. Il target ideale di HbA1c, in grado di bilanciare in modo ottimale benefici e danni, rimane tuttavia incerto. La maggior parte delle LG raccomanda valori di HbA1c $\leq 7\%$, anche se in molte di esse si consiglia di personalizzare il target sulla base delle caratteristiche dei singoli pazienti (rischio di complicanze vascolari, comorbidità, aspettativa di vita).

Obiettivo - In base alle raccomandazioni di 6 linee guida per il diabete indirizzate specificamente agli obiettivi di HbA1c in adulti (donne gravide escluse), esaminare e valutare quale potrebbe essere il target ottimale da raggiungere.

Metodo - Da ACP sono state prese in esame le raccomandazioni di: National Institute for Health and Care Excellence, Institute for Clinical Systems Improvement, American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology, American Diabetes Association, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, US Department of Veterans Affairs and Department of Defense. Per valutare la qualità delle linee guida è stato utilizzato lo strumento AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II*), che costituisce il riferimento internazionale per questo tipo di indagine. Gli outcome favorevoli della terapia valutati sono stati la riduzione di eventi micro e macrovascolari e della mortalità. I possibili rischi presi in esame, conseguenti al raggiungimento di target più bassi di HbA1c con interventi farmacologici, comprendevano aumenti dell'ipoglicemia (incluse forme gravi), ospedalizzazioni, aumento di peso, ritenzione idrica e mortalità. Sono stati pure tenuti in debita considerazione gli effetti collaterali associati ai trattamenti antidiabetici, specie se insorti con dosi più elevate e un numero maggiore di farmaci necessari per ottenere livelli più bassi di HbA1c.

Risultati - In base alla lettura e alla valutazione delle 6 linee guida, ACP è giunta a formulare i suggerimenti di seguito riportati.

- Si raccomanda ai medici di personalizzare gli obiettivi per il controllo della glicemia, e ciò sulla base di una discussione con i pazienti in merito a benefici e rischi della terapia farmacologica, alle loro preferenze, alla loro salute generale ed aspettativa di vita, al peso del trattamento e ai costi delle cure.
- Nella maggior parte dei pazienti con diabete di tipo 2 si dovrebbe puntare a target di HbA1c compresi tra il 7% e l'8%.
- I medici dovrebbero ridurre l'intensità del trattamento se il livello di HbA1c è inferiore al 6,5%.
- In pazienti con aspettativa di vita inferiore a 10 anni a causa di età avanzata (≥ 80 anni), ricovero in casa di riposo o con patologie croniche (demenza, neoplasie, nefropatia terminale, grave BPCO, insufficienza cardiaca congestizia) il trattamento farmacologico dovrebbe tendere a minimizzare i sintomi dell'iperglicemia, evitando però di fissare un target preciso di HbA1c, in quanto in tale popolazione i danni di un trattamento intensivo superano i benefici.

Conclusione - **Nel documento di ACP, l'interesse è focalizzato sui benefici e sui rischi della farmacoterapia antidiabetica in rapporto ai target di HbA1c raggiunti e osservati in studi su pazienti ambulatoriali con diabete di tipo 2 e, in base a quanto emerso, sono state formulate specifiche raccomandazioni in precedenza riportate. Tuttavia, anche se ACP focalizza l'attenzione in prevalenza sulla terapia farmacologica per il controllo della glicemia, sottolinea anche i seguenti aspetti nella gestione del diabete che il medico dovrebbe sempre avere presenti.**

- **Incoraggiare uno stile di vita sano (eliminazione fumo, dieta ed esercizio fisico, peso corporeo ideale), ed operare per la riduzione del rischio CV se accertato, specie se elevato.**

- **Considerare le variabili proprie del singolo paziente, come problemi di politerapia, aspettativa di vita limitata, ampie condizioni multiple di comorbidità e deterioramento cognitivo.**
- **Valutare le preferenze del paziente quando si devono decidere le strategie e gli obiettivi del trattamento.**
- **Tenere presente che i risultati dei test per i livelli di HbA1c possono variare a causa di determinate condizioni, quali anemia e malattia renale cronica; di conseguenza, i medici dovrebbero mirare a un intervallo di target piuttosto che a un target specifico.**

SCHEDA n 19 STUDI:

1. Jackson DJ et al. Quintupling inhaled glucocorticoids to prevent childhood asthma exacerbations. *N Engl J Med* 2018;378:891-901

Le esacerbazioni asmatiche sono eventi comuni, in particolare nei bambini in età scolare. Possono associarsi a notevoli complicazioni, a una progressiva perdita della funzionalità polmonare e ad una maggiore gravità dell'asma nel tempo. Sebbene le terapie convenzionali, in particolare l'uso regolare giornaliero di glucocorticoidi inalatori a basse dosi, siano in grado di controllare efficacemente nel tempo i sintomi dell'asma, presentano tuttavia un'efficacia parziale nel prevenire le riacutizzazioni. In uno studio in cieco, 254 bambini con asma persistente lieve-moderata ed età tra 5-11 anni, in trattamento con glucocorticoidi inalati (88 µg di fluticasone due volte al giorno), e con almeno un episodio di esacerbazione nel corso dell'anno precedente l'inizio dello studio, sono stati randomizzati ad aumentare la posologia di cinque volte (440 µg due volte al giorno, per 7 giorni) oppure a continuare le loro attuali dosi di corticosteroidi nel caso in cui la sintomatologia asmatica appaia evidente. Dopo 48 settimane non sono state riscontrate differenze nei tassi di esacerbazione o nei punteggi dei sintomi tra i due gruppi. A un anno, i bambini nel gruppo corticosteroidi in cui era stato quintuplicato il dosaggio del fluticasone presentavano un 16% in più di esposizione e mostravano un trend di crescita lineare leggermente più lento (-0,23 cm all'anno) rispetto ai bambini del gruppo placebo (P=0,06).

2. McKeever T et al. Quadrupling inhaled glucocorticoid dose to abort asthma exacerbations. *N Engl J Med* 2018; 378:902-10

Allo scopo di ridurre l'impiego di glucocorticoidi orali in caso di esacerbazioni dell'asma (e quindi i loro effetti collaterali sistemici), negli anni recenti si è fatto frequentemente ricorso a una dose inalatoria quadruplicata di tali farmaci. L'ipotesi è che, fornendo una posologia steroidea significativamente più elevata, si dovrebbe migliorare il fenomeno delle riacutizzazioni senza interessare in modo significativo il resto dell'organismo quanto una dose orale. Per verificare questa ipotesi, 1922 adulti e adolescenti asmatici in trattamento con glucocorticoidi per inalazione e con almeno una esacerbazione nei precedenti 12 mesi, sono stati randomizzati in due gruppi. In caso di peggioramento del controllo dell'asma, in un primo gruppo di trattamento era prevista l'adozione di un piano di autogestione della terapia da parte dei pazienti basato sul quadruplicamento temporaneo della dose abituale di steroidi inalati per il trattamento profilattico delle esacerbazioni, mentre il secondo gruppo continuava la gestione ordinaria della terapia (cioè senza un aumento della posologia). A un anno dall'inizio del trattamento temporaneo quadruplicato con corticosteroidi inalati è stata osservata una grave riacutizzazione dell'asma nel 45% dei pazienti rispetto al 52% del gruppo di quanti non vi avevano fatto ricorso (RR 0,81; IC 95% 0,71-0,92; P=0,002). Gli effetti indesiderati sono stati più frequenti nei trattati con dosaggi steroidei più alti. In sintesi, a un anno, la somministrazione quadruplicata della dose di steroidi inalati quando l'asma mostrava di deteriorarsi, preveniva la sua esacerbazione in 1 paziente su 15, e causava mugugno o disfonia in 1 su 36.

3. Ogilvie GS et al. Effect of screening with primary cervical HPV testing versus cytology testing on high-grade cervical intraepithelial neoplasia at 48 months: the HPV FOCAL randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:43-52.

Lo screening citologico del cancro cervicale (Pap-test), che consente la diagnosi precoce di alterazioni cellulari della cervice in grado di trasformarsi in neoplastiche, è da lungo tempo uno degli interventi di prevenzione tumorale più ampiamente utilizzati e la sua corretta attuazione ha contribuito ad una drastica riduzione di morbilità e mortalità per questo tipo di neoplasia. Più specifico del Pap-test è l'HPV-test, un esame che permette di individuare la presenza di DNA virale potenzialmente oncogeno nelle cellule cervicali ancora prima che, in esse, possano svilupparsi eventuali lesioni. In circa il 99,7% di tutti i tumori cervicali un'infezione persistente con un genotipo HPV oncogeno precede lo sviluppo del tumore invasivo. Attuato da circa un decennio, l'HPV-test ha sicuramente permesso di abbassare l'incidenza di una successiva neoplasia intraepiteliale della cervice uterina, anche se esistono dati limitati sull'efficacia relativa dello screening con questo solo test rispetto alla citologia (Pap-test). Per chiarire tale problema, è stato condotto uno studio su 19.000 donne (fascia di età 25-65 anni) randomizzate a ricevere HPV-test da solo (9.552) e LBC Pap-test da solo (9.457). Le donne con HPV-test negativo erano sottoposte a un nuovo screening con HPV da solo a 48 mesi, mentre quelle con Pap-test negativo a nuovo screening con LBC Pap-test da solo a 24 e a 48 mesi. In base ai risultati dello studio, è stato evidenziato che in donne sane al basale sottoposte a screening del cancro cervicale, quelle in cui è stato utilizzato l'HPV-test ogni 4 anni, si è avuto come risultato un minor numero di neoplasie intraepiteliali cervicali di grado 3 o lesioni peggiori (2 su 1000 donne) rispetto allo screening citologico ogni 2 anni (5 su 1000 donne). In altri termini, lo screening con HPV-test è più efficace del Pap-test per prevenire la patologia neoplastica cervicale correlata al papilloma virus.

4. Einstadter D et al. Association of repeated measurements with blood pressure control in primary care. JAMA Intern Med 2018;178:858-60

Per una corretto accertamento in ambito ambulatoriale della reale pressione arteriosa (PA) di un paziente, una delle raccomandazioni più importanti, presente in molte linee guida, è la sua misurazione in almeno due letture successive, a distanza di 1-2 minuti l'una dall'altra. Di fatto, le letture ripetute spesso non si fanno. In questo studio, attuato a Cleveland (Ohio) e della durata di un anno, è stata valutata l'importanza delle seconde letture in 80.864 visite effettuate in ambito ambulatoriale di medicina primaria su 38.260 pazienti con ipertensione (età media 61 anni, 59% femmine). La PA iniziale era $\geq 140/90$ mmHg in 31.531 visite (39%) e in presenza di valori pressori inizialmente elevati è stata effettuata una seconda lettura in 26.089 visite (83%). La riduzione mediana della PA è stata di -8 mm Hg (intervallo interquartile, 2-17 mm Hg). E' inoltre emerso che la variazione della pressione sistolica si associava al valore pressorio iniziale: ad esempio, tra i pazienti con pressione sistolica iniziale da 140 a 159 mmHg, circa il 41% è sceso in seconda lettura a valori <140 mmHg, rispetto a solo circa il 13% di quelli con pressione sistolica iniziale da 160 a 180 mmHg.

5. SalminenPet al Five-year follow-up of antibiotic therapy for uncomplicated acute appendicitis in the APPAC randomized clinical trial. JAMA 2018;320(12):1259-65.

In base ai dati attualmente disponibili, è accertato che il ricorso agli antibiotici per rallentare il processo infettivo può essere un'alternativa alla chirurgia nel trattamento dell'appendicite acuta non complicata a breve termine, mentre non sono noti i risultati di tale intervento a lungo termine. Per approfondire tale quesito, è stato condotto uno studio osservazionale di 5 anni per conoscere il tasso di recidive di appendicite dopo terapia con antibiotici e testare se può essere un possibile intervento alternativo alla chirurgia. L'indagine è stata effettuata in Finlandia su 530 adulti (62% maschi, età 18-60 anni) affetti da appendicite acuta non complicata, suddivisi a random in due gruppi: uno di 257 soggetti (età media 33 anni) trattati con ertapenem sodico per endovena (1 g/die) per 3 giorni, seguito per 7 giorni da levofloxacina orale (500 mg una volta al giorno) e metronidazolo (500 mg tre volte al giorno); l'altro di 273 pazienti (età media 35 anni) sottoposti ad appendicectomia. Nel corso di un follow up di 5 anni, sono deceduti due pazienti nel gruppo sottoposto ad appendicectomia e uno nel gruppo antibiotici (i decessi non erano outcome previsti dallo studio). Fra i pazienti del gruppo antibiotici, 70 sono stati operati di appendicectomia entro un anno dal primo episodio (27,3%), altri 30 (16,1%) tra uno e cinque anni. L'incidenza cumulativa di recidiva di appendicite tra i pazienti inizialmente trattati con antibiotici è stata del 34% a due anni, del 35,2% a tre anni, del 37,1% a quattro anni e del 39,1% a cinque anni. Su 85 pazienti inizialmente trattati con antibiotici e successivamente sottoposti ad appendicectomia per recidiva, 76 presentavano un'appendicite non complicata, 2 un'appendicite complicata e 7 non avevano appendicite. In conclusione, quasi due terzi dei pazienti con iniziale appendicite non complicata sono stati trattati con successo con soli antibiotici. In quanti poi si sono manifestate recidive non si sono osservati esiti avversi correlati al ritardo dell'intervento chirurgico. Lo studio dimostra la fattibilità del solo trattamento antibiotico come alternativa iniziale alla chirurgia nel trattamento dell'appendicite acuta non complicata.

6. Chesterton LS et al. The clinical and cost-effectiveness of corticosteroid injection versus night splints for carpal tunnel syndrome (INSTINCTS trial): an open-label, parallel group, randomized controlled trial. Lancet 2018;392:1423-33

La Sindrome del Tunnel Carpale (STC) è un disturbo provocato dalla compressione o irritazione del nervo mediano all'interno del tunnel carpale, il che provoca bruciori, parestesia, dolore, intorpidimento e formicolio al polso, alla mano e alle dita. I sintomi di solito si manifestano con gradualità, di notte sono spesso clinicamente più percepiti causando fastidiosi disturbi del sonno in più del 50% dei pazienti. Nell'assistenza primaria, la STC è di solito diagnosticata in base all'anamnesi e a reperti fisici. A meno che non sia grave, viene di solito trattata empiricamente con splint notturni del polso (tutori opportuni) o iniezioni di corticosteroidi, ma la loro efficacia comparativa non è conosciuta. Per chiarirla, in 25 centri di cure primarie inglesi, è stato condotto uno studio in aperto in cui, su 234 pazienti (età >18 anni) con STC lieve o moderata e per la durata di 6 settimane, è stata confrontata una singola infiltrazione di 20 mg di metilprednisolone acetato (116 soggetti) con un uno split da indossare ogni notte (118 soggetti). L'endpoint primario dello studio era il punteggio a 6 settimane del Boston Carpal Tunnel Questionnaire, BCTQ (gravità dei sintomi combinati e punteggi dello stato funzionale, scala 1-5). Lo studio è stato completato da 212 pazienti (91%). A 6 settimane, il punteggio complessivo del BCTQ è risultato significativamente migliore nel gruppo sottoposto a infiltrazione con il corticosteroide (media 2,02; DS 0,81) rispetto al gruppo splint notturno (media 2,29; DS 0,75). Differenza media aggiustata -0,32; IC 95% da -0,48 a 0,16; P=0,0001). Secondo gli autori dello studio, ai pazienti con STC lieve-moderata l'iniezione di corticosteroidi dovrebbe essere prospettata come opzione di trattamento iniziale perché di facile attuazione e di basso costo.