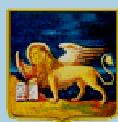


REGIONE DEL VENETO



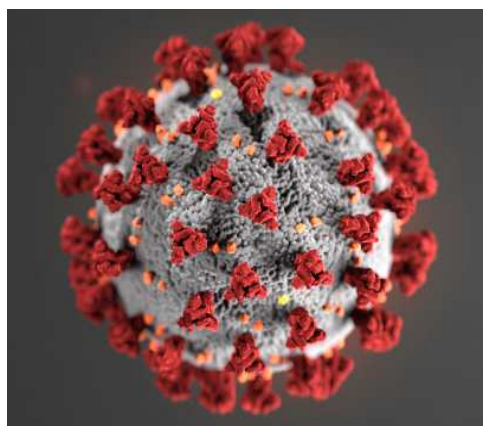
ULSS9
SCALIGERA

InfoFARMA

www.aulss9.veneto.it

INFOFARMA • GEN-MAR 2020 • VOLUME I

IN QUESTO NUMERO



WARNING BOX
NEL COVID-19
(ACE INIBITORI/SARTANI
E IBUPROFENE/FANS)



Editoriale

Possono i diuretici costituire la prima scelta per il trattamento dell'ipertensione arteriosa?

Aggiornamento sulle insuline

Le fibre alimentari

Attualità in terapia

- Ertugliflozin
- Nuove entità terapeutiche
dal 1 Dicembre 2019 al 29 Febbraio 2020

WARNING BOX

USO DI ACE-INIBITORI E SARTANI
NEL COVID-19LA TERAPIA ANTIIPERTENSIVA NELLA
CRISI DEL CORONAVIRUS

Recenti informazioni circolate nei media, come pure un articolo di commento pubblicato in una prestigiosa rivista scientifica, suggeriscono la possibilità che gli ACE-inibitori e i sartani, due delle categorie più ampiamente usate in Italia per il trattamento dell'ipertensione, abbiano un ruolo negativo nello sviluppo di forme gravi di polmonite in caso di infezione da coronavirus (COVID-19).¹

Tuttavia, le evidenze scientifiche a supporto di questa ipotesi sono assai poco consistenti² e non risultano supportate da studi clinici né da dati epidemiologici in umani. Tenuto conto del forte impatto che questa informazione potrebbe avere sulla popolazione trattata (non solo per l'ipertensione, ma anche per lo scompenso ed altre complicanze cardiovascolari), riteniamo importante riportare la comunicazione del *Council on Hypertension* della Società Europea di Cardiologia (ESC).

LA POSIZIONE DEL CONSIGLIO SULL'IPERTENSIONE DELL'EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC) SU ACE-INIBITORI E SARTANI³

In base a iniziali report cinesi e a successive evidenze che l'ipertensione arteriosa possa associarsi ad un aumentato rischio di ospedalizzazione e di mortalità in soggetti infetti da COVID-19, le ipotesi si sono spinte fino al punto da suggerire un potenziale effetto avverso degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I) o dei bloccanti dei recettori dell'angiotensina (sartani o ARBs).

È stato pure suggerito, in particolare nei social media,

che questi farmaci possono aumentare il rischio e la gravità dell'infezione del SARS-CoV2. La preoccupazione si basa sull'osservazione che, allo stesso modo del coronavirus che causa la SARS, il COVID-19 si unisce ad uno specifico enzima chiamato ACE2 per infettare le cellule, e che i livelli di ACE2 appaiono aumentati dopo un trattamento con ACE-I o con sartani.

Proprio per l'amplificazione che i media hanno dato a tale evento, sono nate apprensione e preoccupazione in alcuni pazienti in trattamento con questi antipertensivi, così come tra i medici che, in alcuni casi, li hanno addirittura sospesi. Tale teoria sulla sicurezza degli ACE-I e degli ARBs in caso di infezione da COVID-19 non ha una base scientifica né evidenze cliniche a supporto. Non solo: in base a studi su animali esistono prove che suggeriscono che questi farmaci potrebbero avere un ruolo preventivo contro le complicanze polmonari in pazienti infetti da COVID-19. Al momento, però, non ci sono dati derivati da indagini condotte in umani.

IL CONSIGLIO SULL'IPERTENSIONE
DELL'ESC:

- vuole ribadire l'assenza di evidenze a supporto degli effetti dannosi di ACE-I e Sartani nel contesto di questa pandemia di COVID-19.
- raccomanda caldamente che i medici e i pazienti continuino il trattamento usuale con la terapia antipertensiva poiché non c'è evidenza scientifica che suggerisca che il trattamento con ACE-i o con ARBs debba essere sospeso a causa di COVID-19.

1. Ying-Ying Zheng, Yi-Tong Ma: COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology* 2020.

2. David Gurwitz: Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. (comment) *Drug Dev Res* 2020; 1-4.

3. Giovanni de Simone, Chair, ESC Council on Hypertension on behalf of the Nucleus Members.

WARNING BOX

USO DELL'IBUPROFENE (E DEI FANS) PER COVID-19

Nella comunicazione del 18 marzo¹, l'EMA informa di essere venuta a conoscenza di segnalazioni, in particolare dai social media, che sollevano dubbi sul fatto che l'assunzione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), come l'ibuprofene, potrebbe peggiorare la malattia da coronavirus (COVID-19).

L'Agenzia sostiene che, attualmente non vi sono prove scientifiche che stabiliscano una correlazione tra l'ibuprofene e il peggioramento del decorso della malattia da COVID-19. L'EMA sta monitorando attentamente la situazione e valuterà tutte le nuove informazioni che saranno disponibili su questo problema nel contesto della pandemia.

La revisione dei dati

A Maggio 2019, il comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC) ha iniziato una revisione dei farmaci antinfiammatori non steroidei ibuprofene e ketoprofene, a seguito di un'indagine dell'Agenzia Nazionale Francese per la Sicurezza dei Medicinali e dei Prodotti Sanitari (ANSM) che ha suggerito **che l'infezione dovuta alla varicella e alcune infezioni batteriche potrebbero essere aggravate da questi medicinali.**

A seguito della revisione dei dati di sicurezza dell'ibuprofene e del ketoprofene, l'EMA sottolinea la necessità di condurre tempestivamente studi epidemiologici, al fine di fornire adeguate evidenze sugli effetti dei FANS sulla prognosi della malattia da COVID-19. L'Agenzia sta contattando le sue controparti ed è pronta a supportare attivamente tali studi. Una volta conclusa la revisione del PRAC, l'EMA fornirà ulteriori informazioni come opportuno.

Quale analgesico?

Il comunicato EMA sostiene che “all'inizio del trattamento della febbre o del dolore in corso di malattia da COVID-19 i pazienti e gli operatori sanitari devono considerare tutte le opzioni di trattamento disponibili, incluso il paracetamolo e i FANS”. Ogni medicinale ha i suoi benefici e i suoi rischi come descritto nelle informazioni del prodotto e che devono essere prese in considerazione insieme alle linee guida Europee, **molte delle quali raccomandano il paracetamolo come opzione di primo trattamento nella febbre e nel dolore.**

In accordo alle linee guida nazionali di trattamento, i pazienti e gli operatori sanitari possono continuare a utilizzare FANS (come l'ibuprofene) come riportato nelle informazioni del prodotto approvate. Le raccomandazioni attuali prevedono che questi medicinali vengano utilizzati alla dose minima efficace per il periodo più breve possibile.

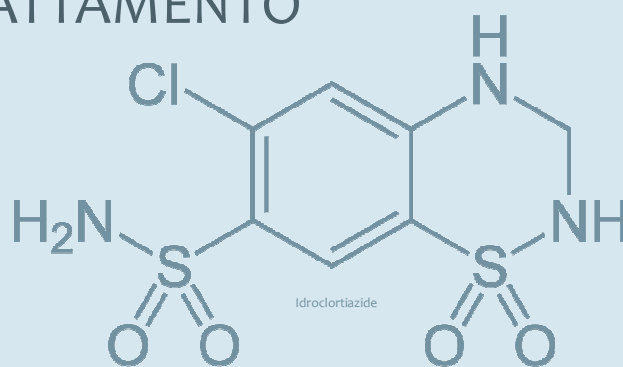
Attualmente non ci sono ragioni per interrompere il trattamento con ibuprofene, in base a quanto riportato sopra. Ciò è particolarmente importante per i pazienti che assumono ibuprofene o altri FANS **per malattie croniche. Nelle informazioni sul prodotto di questi medicinali sono presenti già delle avvertenze che gli effetti degli anti-infiammatori non steroidei (FANS) possono mascherare i sintomi di un peggioramento dell'infezione.** Il PRAC sta rivedendo tutti i dati disponibili per verificare se siano necessarie misure aggiuntive

1. L'EMA fornisce indicazioni sull'uso degli antinfiammatori non steroidei per COVID-19. EMA/136850/2020

POSSONO I DIURETICI COSTITUIRE LA PRIMA SCELTA PER IL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA?

di *Giovanni Santostasi*,

cardiologo,
specialista ambulatoriale interno,
AULSS 6 Euganea, Padova.



L'EDITORIALE

L'ipertensione arteriosa sistemica costituisce il più importante fattore modificabile di rischio cardiovascolare. La dimostrata capacità della terapia farmacologica di controllare l'ipertensione e ridurre le sue complicanze costituisce quindi il presupposto di numerose ed autorevoli linee-guida internazionali.^{1,3} Tuttavia, la corretta individualizzazione del trattamento farmacologico resta controversa, con particolare riferimento alla soglia pressoria alla quale intraprendere la terapia ed al farmaco o ai farmaci da preferire all'inizio del trattamento.⁴

Le linee guida statunitensi ed europee consigliano, come farmaci di prima scelta, i diuretici tiazidici ed i diuretici correlati (ad es, Clortalidone), gli antagonisti del sistema renina-angiotensina (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, o ACE-inibitori e bloccanti del recettore dell'angiotensina) e i bloccanti dei canali del calcio (preferibilmente diidropiridinici).^{1,2}

Le linee guida inglesi, NICE, si distinguono, poiché consigliano come prima scelta un diuretico soltanto nei pazienti che non tollerano un calcio antagonista o che soffrono di insufficienza cardiaca.³ Pertanto, nella scelta del farmaco con cui iniziare una terapia antipertensiva, il medico non può far riferimento a raccomandazioni univoche.

In questo contesto, numerose evidenze indicano che i **diuretici tiazidici e gli analoghi possono rappresentare i farmaci di prima scelta per iniziare il trattamento dell'ipertensione non com-**

plicata. Ad esempio, nel più ampio studio clinico controllato che abbia messo a confronto diverse classi di farmaci antipertensivi in pazienti che iniziavano la terapia con un solo farmaco (ALLHAT), il diuretico, Clortalidone, si è dimostrato superiore sia rispetto al calcio-antagonista, Amlodipina (in termini di incidenza dell'insufficienza cardiaca) che all'ACE-inibitore, Lisinopril (in termini di eventi cardiovascolari combinati, ictus ed insufficienza cardiaca).⁵

Più recentemente, la revisione sistematica Cochrane ha osservato che, **rispetto agli inibitori del sistema renina angiotensina, l'impiego di un diuretico tiazidico come farmaco antipertensivo di prima linea riduce l'incidenza di insufficienza cardiaca ed ictus.**⁶

L'efficacia terapeutica dei diuretici ha trovato conferma anche in studi osservazionali. Una ricerca retrospettiva condotta su registri medici elettronici, in 79.288 pazienti che iniziavano la terapia dell'ipertensione con un solo farmaco, ha osservato una più bassa incidenza di eventi cardiovascolari con l'impiego di farmaci diuretici rispetto ai calcio-antagonisti ed ai beta-bloccanti. Nello stesso studio, gli antagonisti del sistema renina angiotensina hanno dimostrato un'efficacia analoga rispetto ai diuretici.⁷

In linea con queste evidenze, sono stati recentemente pubblicati i risultati dello studio osservazionale LEGEND-HTN (Large-Scale Evidence Generation and Evaluation across a Network of

Databases for Hypertension), in cui venivano confrontate cinque diverse classi di farmaci anti-pertensivi (diuretici tiazidici o correlati; ACE-inibitori; antagonisti del recettore dell'angiotensina; calcio antagonisti diidropiridinici; calcio antagonisti non diidropiridinici), in pazienti che iniziavano la terapia con un solo farmaco.⁸ I

In questo che costituisce il più ampio confronto diretto fra farmaci anti-pertensivi finora pubblicato (4,9 milioni di pazienti studiati), **i diuretici sono risultati superiori rispetto agli ACE-inibitori in termini di obiettivi primari** (infarto miocardico acuto, ospedalizzazione per scompenso cardiaco ed ictus). Inoltre, **i diuretici hanno dimostrato un miglior profilo di sicurezza rispetto agli ACE-inibitori**, con minor rischio di mortalità per tutte le cause, effetti avversi gastro-intestinali e disordini renali e, prevedibilmente, minor incidenza di tosse ed angioedema. Soltanto ipopotassiemia e iponatremia sono risultate più frequenti con l'uso di un diuretico come primo farmaco.

Punto di forza dello studio LEGEND-HTN è costituito dall'impiego di banche dati elettroniche ed amministrative internazionali, comprendenti milioni di pazienti ipertesi non precedentemente trattati. L'influenza di fattori confondenti è stata minimizzata ricorrendo a tecniche avanzate di controllo delle fonti e dei risultati.⁹

Rispetto agli studi randomizzati e controllati (RCT), studi osservazionali come il LEGEND-HTN vengono considerati come evidenza di livello inferiore, in quanto non garantiscono una protezione altrettanto robusta nei confronti di fattori confondenti.

Limiti dello studio LEGEND-HTN consistono anche nella mancanza di informazioni riguardo le misurazioni pressorie e l'adesione dei pazienti alla terapia.⁹ Tuttavia, a causa dei rigidi criteri di eleggibilità dei pazienti e dei protocolli di trattamento, gli RCT riflettono in maniera molto imperfetta la realtà clinica, sia in termini di adesione alla terapia che di intensità del trattamento. Inoltre, la crescente digitalizzazione dell'assistenza sanitaria, nonché l'accessibilità ai registri medici elettronici, consentono analisi di dati del mondo reale, che non erano possibili fino ad alcuni anni fa.

In conclusione, sia studi controllati che osservazionali dimostrano come iniziare la terapia dell'ipertensione arteriosa non complicata con un diuretico (tiazidico o analogo) possa essere più vantaggioso rispetto ad altre classi di farmaci, sia in termini di benefici che di minori effetti collaterali.

Basandosi sui risultati dello studio LEGEND-HTN, si stima infatti che, se si fosse prescritto un diuretico come primo farmaco ai pazienti che hanno ricevuto un ACE-inibitore negli Stati Uniti dal 1996 al 2018, **si sarebbero potuti evitare 3100 eventi cardiovascolari maggiori.**⁹

Tuttavia, la controversia riguardo il farmaco o i farmaci da impiegare come prima scelta nella terapia dell'ipertensione arteriosa non può considerarsi del tutto risolta. Resta ad esempio da dimostrare **quale sia il diuretico da preferire**, poichè la supposta superiorità del Clortalidone rispetto ad altri diuretici non è stata confermata.¹⁰ Peraltro, un'ampia mole di evidenze sembra dimostrare che, **a parità di riduzione pressoria, la maggior parte dei farmaci è ugualmente efficace** nel prevenire le complicanze dell'ipertensione.¹¹ Infine, **mancano sufficienti informazioni riguardo il farmaco da preferire nei pazienti più anziani**, in quanto gli studi sin qui condotti (incluso il recente LEGEND-HTN) hanno generalmente trascurato questa importante e crescente fetta della popolazione.

1)2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. JACC 2018, 71: e127-e248

2)2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018, 39: 3021-3104

3)NICE guideline NG136. Hypertension in adults: diagnosis and management. 28 August 2019

4)McCormack T. et al. The 2018 ESC/ESH Hypertension Guideline and the 2019 NICE Hypertension Guideline, how and why they differ. Eur Heart J 2019, 40: 3456-3458

5)The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. JAMA 2002, 288/23: 2981-2997

6)Chen Y.J. et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. Cochrane

Database of Systematic Reviews 2018 Nov 14, 11: CD008170.

7)Stapff M. & Hildebrand S. First-line treatment of essential hypertension: a real-world analysis across four antihypertensive treatment classes. J Clin Hypertens 2019, 21: 627-634

8)Suchard M.A. et al. Comprehensive comparative effectiveness and safety of first-line antihypertensive drug classes: a systematic, multinational, large-scale analysis. Lancet 2019, 394: 1816-1826

9)Ives C.W. & Oparil S. What is the first choice for blood pressure treatment? Lancet 2019, 394: 1782-1784

10)Hripsack G. et al. Comparison of cardiovascular and safety outcomes of chlorthalidone vs hydrochlorothiazide to treat hypertension. JAMA Internal Medicine 2020, Feb. 17, E1-E10

11)Wei J. et al. Comparison of cardiovascular events among users of different classes of antihypertension medications. A systematic review and network meta-analysis. JAMA Network Open 2020, 3(2): e1921618

AGGIORNAMENTO SULLE INSULINE

Testo tradotto e adattato dal bolettino INFAC: Actualizacion de insulinas. Volumen 25 n°3 2017.

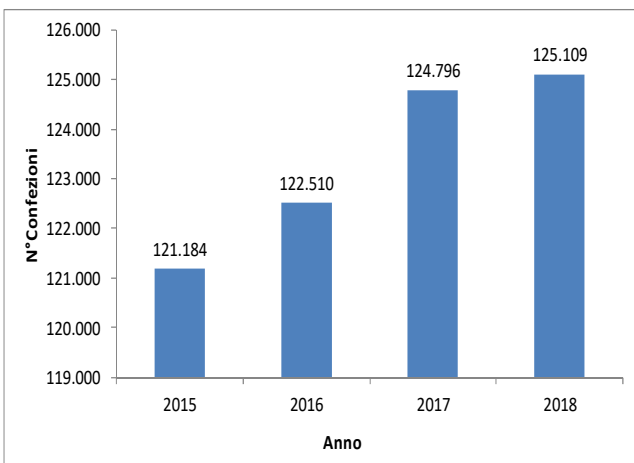
In: <https://www.euskadi.eus/informacion/boletin-infac/web01-a2cevime/es/>

INTRODUZIONE

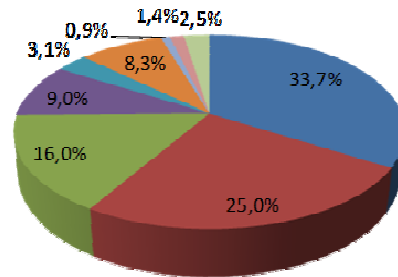
L'insulina è parte fondamentale nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 1 (DM1), e in molti di quelli di tipo 2 (DM2), quando non si raggiunge il controllo glicemico con antidiabetici orali (ADO) in associazione o nella diagnosi qualora si riscontri una iperglicemia severa¹.

Il bisogno di insulinoterapia dipende dell'equilibrio tra secrezione d'insulina e resistenza alla stessa. Tutti i pazienti con DM1 hanno bisogno di insulina, a meno che non ricevano un trapianto di cellule di Langerhans oppure di pancreas². Allo stesso modo, molti pazienti con DM2 richiedono insulina esogena in seguito a riduzione di produzione di insulina endogena^{2,3}.

Nell'ULSS 9 Scaligera, la prescrizione d'insuline dal 2016 al 2019 è aumentata del 3,5%, il numero di trattati del 4,13% e la spesa del 7,07% (vedi grafici 1 e 2). A seconda del tipo d'insulina, si osserva che praticamente il 60% delle confezioni è determinata



dall'insulina glargina e dall'insulina lispro. Negli ultimi anni sono arrivate molte novità nel mercato delle insuline, con la comparsa di nuovi formati, nuove molecole, insuline biosimilari. L'obiettivo di questa monografia è di fornire una visione aggiornata delle insuline disponibili e del loro utilizzo nel DM2.



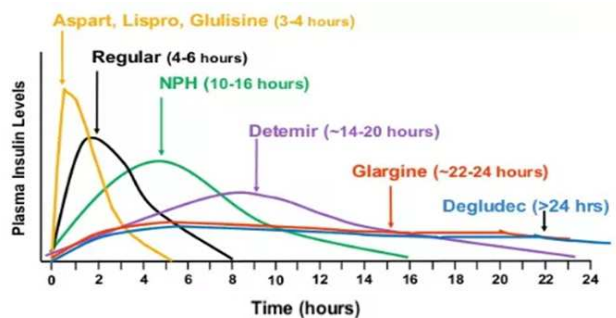
- INSULINA GLARGINE
- INSULINA ASPART
- INSULINA DEGLUDEC E LIRAGLUTIDE
- INSULINA GLARGINE E LIXISENATIDE
- INSULINA (UMANA)
- INSULINA LISPRO
- INSULINA DEGLUDEC
- INSULINA GLULISINA
- INSULINA DETEMIR

Grafico 2: prescrizione (n° confezioni) per tipo d'insulina nell'ULSS 9 (anno 2019)

CLASSIFICAZIONE DELLE INSULINE

Attualmente si dispone di un'ampia gamma di tipi d'insuline con profili di azione diversi, raggiunti mediante l'aggiunta di ritardanti o con piccole modifiche molecolari (vedi figura 1).

Figura 1. profili farmacocinetici delle insuline



A seconda dell'origine, le insuline sono classificate in insuline umane e analoghi dell'insulina umana. A seconda della farmacocinetica, si classificano in rapide (prandiali), intermedie e prolungate (basali). Esistono anche insuline premiscelate che contengono miscele di insuline ad azione rapida con insulina ad azione intermedia in diverse proporzioni (vedi tabella 1).

TIPO DI INSULINE E RUOLO TERAPEUTICO

Allo scopo di migliorare la farmacocinetica dell'insulina sono state apportate delle modifiche nella molecola sintetizzando suoi analoghi. Si sono così ottenute rispettivamente insuline prandiali (lispro, aspart, glulisina), basali (glargina, detemir, degludec), che meglio riproducono la secrezione fisiologica rispetto all'insulina umana regolare, e la Neutral Protamine Hagedorn (NPH). Rispetto a quest'ultima, gli analoghi ad azione lenta presentano una durata d'azione più prolungata, minore variabilità, più predittibilità e meno ipoglicemie.

INSULINE PRANDIALI

In questo gruppo sono compresi l'insulina regolare o solubile e gli analoghi aspart, glulisina e lispro FIASP. Gli analoghi presentano un inizio precoce (10-15 minuti rispetto ai 30 minuti delle insuline rapide umane) e una durata più breve. Questi analoghi rapidi, per la possibilità di somministrarli immediatamente prima o anche dopo i pasti, possono essere vantaggiosi rispetto al trattamento con insulina umana regolare in pazienti che hanno bisogno di flessibilità rispetto agli orari prandiali².

Il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) raccomanda la somministrazione degli analoghi prima dei pasti rispetto all'uso di insulina regolare. Non esistono differenze di efficacia e sicurezza tra gli analoghi. Si raccomanda di rispettare le preferenze del paziente⁵.

Il Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha autorizzato una nuova formulazione di insulina aspart (Fiasp) nella quale, l'aggiunta di nicotinamide (vitamina B₃) produce un assorbimento iniziale più rapido dell'insulina rispetto all'insulina aspart (NovoRapid). Si può somministrare da 2 minuti prima dell'inizio del pasto fino a 20 minuti dopo⁶.

INSULINE PRANDIALI

Insulina NPH.

Il suo uso è diminuito negli ultimi anni in seguito all'aumento della prescrizione di insulina glargina e analoghi, tuttavia continua ad essere un'insulina sicura in pazienti a basso rischio di ipoglicemia e con costi minori. Qualora si raggiungano posologie di 25-30 unità, va prescritta in due dosi per evitare ipoglicemie notturne oppure conviene passare ad un analogo basale (glargina o detemir)⁷. Gli analoghi dell'insulina ad azione lenta mostrano di essere più indicati in pazienti ad alto rischio di ipoglicemia in generale o di prevalenza notturna, e quando, esistendo problemi di tipo assistenziale o sociale, la dose unica sia la soluzione migliore⁷.

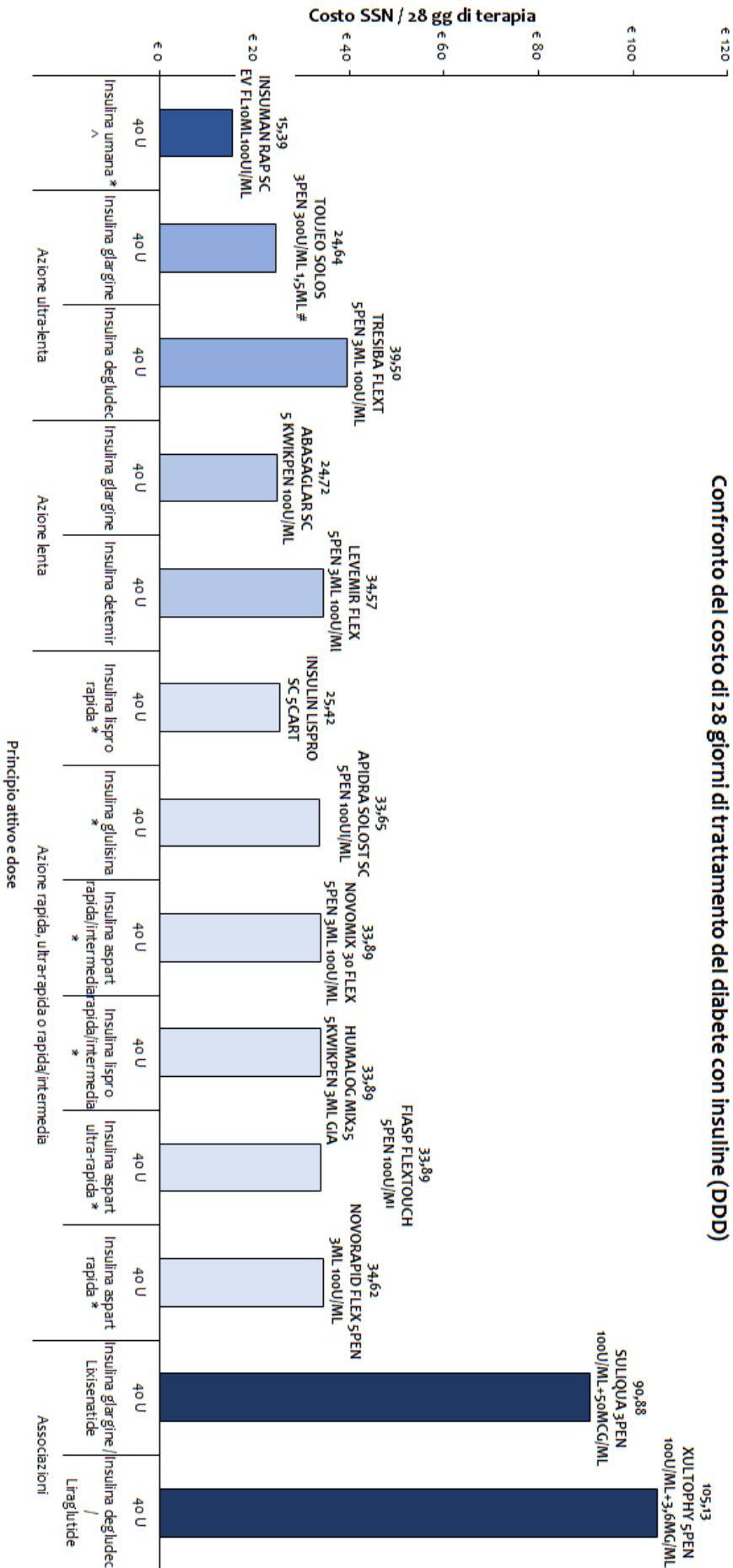
Insulina glargina.

Non ha un picco evidenziabile e la sua durata d'azione è di 24 ore. Somministrata una volta/die, la sua efficacia nella riduzione della HbA_{1c}, è simile a quella dell'insulina NPH somministrata 1-2 volte/die. Una recente metanalisi di confronto tra insulina glargina versus insulina NPH (1-2 volte/die) in pazienti con DM2, mostrava un'efficacia simile nella riduzione della HbA_{1c}, anche se l'incidenza di ipoglicemie sintomatiche e notturne, pur infrequenti con entrambe le insuline, risultava minore nei pazienti trattati con glargina. Quest'ultima appare pertanto utile nei pazienti con precedenti ipoglicemie notturne o in quelli in cui un'unica somministrazione giornaliera comporta benefici nella compliance^{2,8}.

Per quanto riguarda la sicurezza, anche se è stato suggerito un maggiore rischio di retinopatia diabetica e cancro ad opera dell'insulina glargina rispetto alla NPH, in uno studio della durata di 10 anni non è stato osservato un incremento di questi rischi². Per quanto riguarda la sicurezza cardiovascolare, nello studio ORIGIN con un follow-up medio di 6,2 anni, non sono state osservate differenze significative negli eventi cardiovascolari tra insulina glargina e il trattamento standard nei pazienti

	Farmaco Cinetica	Tipo d'insulina	Descrizione	Inizio Azione	Picco max.	Durata azione
PRANDIALE	Azione ultrarapida	Lispro	Humalog 5 Kwik Pen concentr 200UI/ml	5-15 min	45-75 min	2-4 ore
			Humalog Junior Kwik Pen			
			Humalog Kwik Pen bordeau			
			Humalog Kwik Pen 1 flac			
			Humalog Kwik Pen 5 cart			
			Insulina Lispro Sanofi 5 cart			
			Insulina Lispro Sanofi 1 flac			
		Insulina Lispro Sanofi Solo Star 5 penne				
		Aspart	FIASP flextouch 5 penne			
			FIASP penfill 5 cart 5 penne			
	Novorapid penfill 5 cart					
	Glulisina	Novorapid Flexpen				
		Novorapid Pump 5 cart				
		Apidra 1 fl				
		Apidra 5 cart				
Apidra Solost 5 penne						
Azione rapida	Regolare	Actrapid 1 fl	30 min aprox	2-4 ore	5-8 ore	
		Humulin R 1 fl				
		Humulin R 5 cart				
		Insuman RAP 5 penne				
		Insuman RAP 5 cart				
		Insuman RAP 1 flac 10 ml				
		Insuman RAP 1 flac 5 ml				
BASALE	Azione intermedia	NPH	Humulin I 1 flac 10 ml	2 ore aprox	4-8 ore	12 ore
			Protaphane 1 fl 10 ml			
	Azione lenta	Detemir	Levemir Flex 5 penne	2 ore aprox	senza picco	12-18 ore
			Degludec			Tresiba Flext 5 penne
		Glargina	Abasaglar 5 Kwik pen			20-24 ore
			Abasaglar 5 cart			
			Lantus 1 flac			
			Lantus 5 cart			
			Lantus Solost 5 penne			
			Toujeo Solos 3 penne 300 UI/ml			
MISCELE	insulina umana	Regolare + NPH	Actraphane 30 1 flac	30 min	Doppio	12 ore
		Regolare + Isofano	Humulin 30/70 1 flac			
	analoghi insulina	Insulina NPH+Lispro	Humalog MIX 25 5 Kwik pen	10-15 min		
			Humalog MIX 50 5 Kwik pen			
			Humalog MIX 25 5 cart			
		Insulina NPA+ Aspart	Humalog MIX 50 5 cart			
			Humalog MIX 25 1 flac 10 ml			
			Novomix 30 Flex 5 penne			
	analoghi insulina e GLP-1	Glargine+ Lixisenatide	Suliquia 3 penne 100 UI/ml+33 mcg/ml			
			Suliquia 3 penne 100 UI/ml+50 mcg/ml			
		Degludec+ Liraglutide	Xultophy 5 penne 100 UI/ml+3,6 mg/ml			

Confronto del costo di 28 giorni di trattamento del diabete con insuline (DDD)



* Convenzionata.
 ^ Insulina umana ha lo stesso costo per tutti i relativi ATC attualmente in commercio (A10AB01 azione rapida, A10AC01 azione intermedia, A10AD01 azione rapida/intermedia).

Insulina glargina biosimilare (Abasaglar®).

Nel mese di ottobre 2015 è entrato in commercio il primo biosimilare dell'insulina glargina. Presenta una efficacia e una sicurezza simile a quella dell'insulina glargina (Lantus) ad un costo inferiore del 23%.

Insulina glargina ad alta concentrazione (Toujeo).

In marzo 2016, a brevetto scaduto dell'insulina Lantus, la stessa ditta ha immesso in commercio la specialità Toujeo, un'insulina glargina ad una concentrazione di 300 UI/ml. Apporta il beneficio di ridurre il volume delle iniezioni. Non sono interscambiabili (con Lantus) senza fare un adeguato aggiustamento dei dosaggi.

Un solo studio comparativo nel DM1 e una metanalisi di tre studi clinici nel DM2 hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza di Toujeo rispetto all'insulina glargina Lantus (100 UI/ml), risultando simili. A sei mesi, le dosi di insulina basale erano circa del 18% e del 12% maggiori con Toujeo rispetto a Lantus nel DM1 e DM2 rispettivamente. Non c'erano differenze riguardo le ipoglicemie notturne né in quelle gravi in pazienti con DM1; in quelli con DM2 le ipoglicemie notturne erano minori con Toujeo in due dei tre studi di confronto^{10,11}.

Il ridotto volume di Toujeo è un vantaggio per i pazienti diabetici, in particolare per quelli con DM2 che presentano resistenza all'insulina e richiedono alte dosi d'insulina basale^{10,11}. Toujeo consente una maggiore flessibilità, si può somministrare fino a 3 ore prima o 3 ore dopo dell'ora abituale di somministrazione.

Insulina detemir.

A differenza dell'insulina glargina, la sua durata di azione è inferiore alle 24 ore. Negli studi clinici ha mostrato una efficacia simile all'insulina NPH nella riduzione della HbA_{1c}, con una minor incidenza di ipoglicemie notturne lievi ma senza differenza rispetto a quelle gravi, neppure sulle totali. I dati dagli studi in pazienti con DM1 e DM2 suggeriscono

che nella maggioranza di pazienti sono necessarie due dosi per raggiungere una copertura basale accettabile e un buon controllo glicemico².

Insulina degludec.

È un analogo di azione prolungata dell'insulina umana. Le modifiche realizzate nella molecola le conferiscono una durata di azione superiore alle 40 ore e riducono la variabilità plasmatica intraindividuale con un'unica dose giornaliera^{2,12}. Per questo motivo, anche se si raccomanda di somministrarla alla stessa ora una volta al giorno, in realtà consente una somministrazione più flessibile, assicurando sempre che siano trascorse un minimo di 8 ore tra le iniezioni. Negli studi clinici, l'insulina degludec è risultata non inferiore all'insulina glargina e detemir nella riduzione della HbA_{1c}. L'insulina degludec ha mostrato un tasso di ipoglicemie totali confermate e di ipoglicemie gravi simile a quello di altri analoghi dell'insulina ad azione prolungata nel DM1 e DM2¹².

Nel DM1 ha dimostrato di diminuire il numero di ipoglicemie notturne; nel DM2 in trattamento previo con insulina ha dimostrato di diminuire le ipoglicemie totali e notturne (studio BEGIN BASAL-BOLUS DM2). Il vantaggio dell'insulina degludec rispetto all'insulina glargina per quanto riguarda le ipoglicemie notturne (1,5 eventi in meno per paziente-anno nel DM1 e 0,45 eventi in meno nel DM2) scompaiono quando si amplia di 2 ore l'orario considerato notturno (dalle 0 alle 8 ore invece che dalle 0 alle 6 ore), così come è stato osservato nella metanalisi elaborata dall'EDA¹³.

Nel giugno 2016 sono stati presentati al congresso della American Diabetes Association (ADA) i risultati degli studi SWITCH 1 e 2 (studi cross-over con insulina glargina). In base a questi studi, l'insulina degludec ha prodotto meno ipoglicemie sintomatiche e ipoglicemie notturne rispetto all'insulina glargina, sia in pazienti con DM1 che con DM2. Gli studi non sono stati finora pubblicati per cui non è stata possibile una lettura critica degli stessi^{14,15}.

Lo studio DEVOTE ha confrontato insulina glargina e insulina degludec, in pazienti con DM2 ed alto rischio CV, con o senza insufficienza renale. L'outcome primario è stato riscontrato nel 8,5% dei pazienti trattati con degludec vs 9,3% con glargina, una differenza non significativa. Anche il tasso di eventi avversi era simile tra i due gruppi ma il tasso

TERAPIA DI INFUSIONE CONTINUA

L'obiettivo della terapia con pompa d'infusione continua sottocute (pompa insulina o ISCI) è quello di procurare un apporto preciso, continuo e controllato di insulina per raggiungere gli obiettivi glicemici. La pompa consente di programmare quantità basali d'insulina e anche aggiungere bolus o aumenti puntuali di dose attraverso "pulsazioni" che possono essere regolati dal paziente.

A differenza della terapia con dosi multiple di insulina (MDI), le ISCI offrono la possibilità di mantenere un ottimo controllo metabolico senza necessità di iniezioni d'insulina varie volte al giorno, ma richiedono molta responsabilità, disciplina, educazione e dedizione. La ISCI non è, pertanto, un'opzione universale per tutti i pazienti con DM1, deve invece essere effettuata un'adeguata selezione dei candidati, tenendo conto del controllo metabolico, del rischio di complicanze acute e del maggiore costo¹⁷. È particolarmente utile nella popolazione pediatrica, poiché nei bambini è importante un trattamento intensivo dall'inizio della malattia al fine di mantenere un controllo glicemico prossimo alla normalità così da evitare o ritardare le complicanze a lungo termine¹⁸.

Le principali indicazioni delle ISCI sono:

- Pazienti con DM1 che non raggiungono il controllo metabolico obiettivo (individualizzato per ciascun paziente) malgrado una buona compliance con MDI.
- Pazienti con DM1 con ipoglicemie gravi e non gravi, notturne o inavvertite, di ripetizione.

SCHEMA DI INIZIO TRATTAMENTO CON INSULINA IN DIABETICI DI TIPO 2

Lo scenario più comune è quello del paziente in cui i farmaci orali o non insulinici hanno fallito nel raggiungere gli obiettivi del controllo glicemico. Con il passare del tempo e dopo vari anni di trattamento del DM2, può verificarsi un deficit di insulina che porta ad un fallimento secondario degli ipoglicemizzanti orali⁷, per cui si deve evitare di presentare il ricorso all'insulina come una minaccia o segno di insuccesso personale del paziente con DM2 per non aver raggiunto l'adeguato controllo glicemico⁷.

Per quanto riguarda la posologia iniziale di insulina in caso di insuccesso degli antidiabetici non insulinici, non si dispone al momento di dati di morbimortalità e sono scarsi quelli relativi a qualità della vita, aderenza e costo-efficacia a medio-lungo termine, e pertanto la decisione si dovrà basare sui risultati della variabile intermedia HbA_{1c}, sul profilo del paziente e sul costo della terapia⁷.

Si consiglia un trattamento iniziale con un regime di insulina basale aggiunto agli antidiabetici non insulinici. Conviene iniziare con una dose di 10 U o 0,2 U/kg prima di coricarsi, nel caso di insulina NPH o detemir, e a qualsiasi ora del giorno nel caso di insulina glargina o degludec. Per l'aggiustamento di dose, si dovranno aggiungere, ogni 3-5 giorni, 2U di insulina fino a raggiungere una glicemia basale <130 mg/dl. Se si producono ipoglicemie, si diminuirà il dosaggio di 4U.

In generale, si raccomanda di mantenere gli antidiabetici non insulinici, tranne le sulfoniluree o repaglinide, in casi di regimi con insuline prandiali, valutando il rischio di ipoglicemie, il peso, gli eventi avversi e il costo^{20,25}.

COSA FARE QUANDO NON SI RAGGIUNGONO GLI OBIETTIVI DI CONTROLLO DESIDERATI CON L'INSULINA BASALE?

Malgrado il trattamento con insulina basale e la somministrazione di antidiabetici orali, un'elevata percentuale di pazienti con DM2 trattati con questa modalità non raggiunge l'obiettivo di HbA_{1c} e richiede un'adeguata intensificazione del trattamento^{21,22}. Una recente revisione sistematica di studi clinici randomizzati e di studi osservazionali non ha dimostrato differenze nella morbilità cardiovascolare tra i diversi regimi di intensificazione delle insuline, siano queste basal plus, basal-bolus o miscele di basale e prandiale²³.

Esistono tre modi per intensificare la terapia:

1. Insuline prandiali

Aggiungere bolus d'insulina prandiale (regolare o analoghi ad azione rapida) prima dei pasti, iniziando generalmente con un unico bolo nel pasto principale; si tratta di uno schema basal plus. Iniziare con 4 U d'insulina rapida prima del pasto e aggiustare aggiungendo 1-2 U fino ad ottenere glicemie post-prandiali <180 mg/dl.

Quando non si raggiunge un adeguato controllo è opportuno passare ad una modalità basal-bolus (una dose d'insulina basale e due o più bolus di insulina prandiale)^{3,7}. Si continuerà aggiungendo 4 U di insulina nel successivo pasto più abbondante e aggiustando con le glicemie post-prandiali fino ad arrivare, in caso di necessità, a somministrare insulina rapida prima dei tre pasti. Il regime di basal-bolus con dosi multiple consente un controllo più stretto, è più flessibile e, pertanto, più adattabile a stili di vita variabili, ma comporta più iniezioni e una maggiore complessità⁷.

2. Miscela

Un'altra alternativa è di passare dalla dose unica di insulina basale a due dosi d'insulina pre-miscelata.

Si tratta di miscele di insuline rapide o ultrarapide con NPH^{3,7}. La dose si calcola dividendo la dose totale di insulina basale in 2/3 e 1/3, da somministrare rispettivamente prima della colazione e della cena (generalmente si usa la miscela 30/70).

I regimi con insuline pre-miscelate sono meno flessibili per l'aggiustamento, ma richiedono un minor numero di iniezioni e sono meno complesse da attuare, il che fa di loro una buona opzione per alcuni pazienti, ad esempio in quelli con orari fissi dei pasti, o in cui è difficile raggiungere una buona aderenza ad un trattamento più complesso come il regime basal-bolus o in cui l'autoaggiustamento del trattamento non è possibile⁷. Le dosi di insulina di miscela della prima colazione si aggiustano in funzione della glicemia preprandiale e quella della cena con la glicemia prima di questo pasto. Nel caso di miscele con alta proporzione di analogo rapido (50/50), spesso si dovrà tener conto anche della glicemia post-prandiale. Nel caso di glicemie preprandiali elevate prima della cena, malgrado gli aggiustamenti o nel caso in cui non si raggiungono gli obiettivi di HbA_{1c} prefissati si propone di aggiungere una terza dose di insulina premiscelata prima dei pranzi di mezzogiorno iniziando con 4 U oppure con il 10% della dose giornaliera totale.

3. Aggiunta di analoghi del GLP-1

In pazienti con indice di massa corporea >35kg/m² e pregresse ipoglicemie o a rischio di loro insorgenza, che non possono o non vogliono somministrarsi dosi multiple di insulina, oppure in pazienti con dosi di insulina basale uguali o maggiori di 0,7 U/kg, è possibile considerare l'aggiunta di un analogo del GLP-1 prima di intensificare l'insulina prandiale⁷. NICE raccomanda questo tipo di associazione in pazienti selezionati, nel contesto di un follow-up in ambito specialistico e con il supporto di un team multidisciplinare²⁴. Esistono due associazioni a dose fissa con analoghi di GLP-1 e insuline:

Xultophy[®] (insulina degludec+liraglutide) e Suliquia[®] (insulina glargina+lixisenatide).

ERRORI NELLA SOMMINISTRAZIONI D'INSULINA

L'insulina è classificata come medicinale ad alto rischio perché il suo utilizzo inadeguato può comportare gravi danni, compresa la morte. Di seguito sono riportati alcuni degli errori evitabili più comuni correlati alla somministrazione d'insulina.

Uso di fiala (o di siringa) a livello ospedaliero	Uso di penne
Errori di dose per usare sigle U o UI dietro il corrispondente numero. Si raccomanda non usare acronimi per la parola unità.	La disponibilità di tante insuline aumenta la possibilità di errori nella identificazione dei diversi tipi e che possono essere oggetto di scambio di forma non corretta.
Errori nella somministrazione con l'uso di siringhe non specifiche per l'insulina e quindi con stampigliatura per volume anziché per unità. Si raccomanda di usare sempre siringhe per insulina.	Dovuto alla grande varietà di insuline in commercio, esiste un codice internazionale di colore con l'obiettivo di facilitare l'identificazione, anche all'estero. Così tutte le insuline rapide umane hanno un dispositivo di colore giallo, le intermedie (NPH) di colore verde e le miscele hanno colori diversi.
Errori di dosaggio in pediatria se si utilizzano siringhe per adulti. Si raccomanda di usare siringhe che consentano aggiustamenti di dose di 0,5 U di insulina.	Errori nella prescrizione elettronica (quantità di penne, dosaggi delle unità per iniezione o per die, posologie non standardizzate).
	Errori di dosaggio con le nuove insuline ad alta concentrazione (Humalog Kwik-Pen 200 UI/ml e Toujeo Solstar 300 UI/ml).
I processi di educazione e di empowerment dei pazienti e familiari possono contribuire alla sicurezza dei pazienti che ricevono trattamenti a base di insulina ²⁵ .	

PUNTI CHIAVE

1. Tutti i pazienti con DM1 e molti con DM2 richiedono l'uso di insulina
2. In caso di insuccesso degli ipoglicemizzanti orali, di solito si inizia con un regime di insulina basale, mantenendo i farmaci orali.
3. I regimi di insulina basal-bolus con dosi multiple consentono un controllo più stretto, sono più flessibili e quindi adattabili agli stili di vita variabili ma richiedono più iniezioni e sono maggiormente complessi.
4. I regimi con insuline pre-miscelate sono meno flessibili ma richiedono un minor numero di iniezioni e sono meno complessi diventando una buona opzione in alcuni pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Laudo C, Puigdevall V. Las insulinas basales más recientes, ¿realmente son más novedosas? Med Clin (Barc).2016;147:297-99.
2. McCulloch DK. General Principles of insulin therapy in diabetes mellitus. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Acceso Diciembre 2016). Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/general-principles-of-insulin-therapy-in-diabetes-mellitus> source = machinelearning & search=insulina&selectedTitle=4-130§ionRank=1&anchor=H3#H3
3. Pharmacologic approaches to Glycemic Treatment. Diabetes Care 2017;40 (suppl1): S64-S74. Disponible en: http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/40/Supplement_1/S64.full.pdf
4. Llanes de Torres R. Insulinoterapia en Atención Farmacéutica. AMF 2011;7:208-12.
5. NICE. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. Last updated: July 2016. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17>
6. Ficha técnica de FIASP® Insulina Aspart. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004046/WC500220890.pdf
7. Ezkurra P, coordinador. Fundación redGDPS. Guía de actualización en diabetes mellitus tipo 2. Badalona: Euromedice Vivactis; 2016. Disponible en: <http://www.redgdps.org/guia-de-actualizacion-diabetes-20161>
8. Owens DR, Traylor L, Mullins P, Landgraf W. Patientlevel meta-analysis of efficacy and hypoglycaemia in people with type 2 diabetes initiating insulin glargine 100U/ml or neutral protamine Hagedorn insulin analysed according to concomitant oral antidiabetes therapy. Diabetes Res Clin Pract. 2017;124:57-65.
9. The ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:319-28.
10. NICE. Type 1 diabetes mellitus in adults: highstrength insulin glargine 300 units/ml (Toujeo). 13 octubre de 2015. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/advice/esnm62/chapter/Key-points-from-the-evidence>
11. NICE. Type 2 diabetes mellitus in adults: highstrength insulin glargine 300 units/ml (Toujeo). 2 diciembre de 2015. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/advice/esnm65/chapter/Key-points-from-the-evidence>
12. Insulina Degludec. Ficha Nuevo Medicamento a Examen N°238, 2016. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/medicamentos_atencion_primaria/es_def/adjuntos/insulina-degludec/Insulina_degludec_FI-CHA.pdf
13. Jean-Marc Guettier, MDCM Clinical Perspective of Hypoglycemia Analyses and Results Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting November 8, 2012 slide 24-25. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/advisory-committees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicand-metabolicdrugsadvisorycommittee/ucm330923.pdf>
14. SWITCH 1: Reduced Hypoglycemia with Insulin Degludec (IDeg) vs. Insulin Glargine (IGlar), Both U100, in Patients with T1d at High Risk of Hypoglycemia: A Randomized, Double-Blind, Crossover Trial <https://diabetes.elsevierresource.com/sites/diabetes.elsevierresource.com/files/switch1.pdf>
15. SWITCH 2: Reduced Hypoglycemia with Insulin Degludec versus Insulin Glargine, both U100, in Patients with T2d at High Risk of Hypoglycemia: A Randomized, Double-Blind, Crossover Trial https://diabetes.elsevierresource.com/sites/diabetes.elsevierresource.com/files/switch_2.pdf
16. Steven P. Marso et al for the DEVOTE Study Group : Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377:723-732
17. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Osteba; 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA n.º 2009/10 http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/osteba_publicaciones/es_oste-ba/adjuntos/GPC12_01c.pdf
18. Lynne L Levitsky, Madhusmita Misra. Management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Acceso Febbraio 2017). Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/management-of-type-1-diabetes-mellitus-in-children-and-adolescents>
19. Guía rápida ISCI. Grupo de trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes de la SED. http://www.sediabetes.org/modulgex/wor-k-space/publico/modulos/web/docs/apartados/30/180515_080929_6909814927.pdf
20. Vos RC, van Avendonk MJP, Jansen H, Goudswaard AN, van den Donk M, Gorter K, Kerksen A, Rutten GEHM. Insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 9. Art. No.: CD006992. DOI: 10.1002/14651858.CD006992.pub2.
21. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al.; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;361:1736-1747.
22. Mata-Cases M, Mauricio D, Franch-Nadal J. Clinical characteristics of type 2 diabetic patients on basal insulin therapy with adequate fasting glucose control who do not achieve glycated hemoglobin targets. J Diabetes. 2016.
23. Price HI, Agnew MD, Gamble J-M. Comparative cardiovascular morbidity and mortality in patients taking different insulin regimens for type 2 diabetes: a systematic review. BMJ Open 2015; 5: e006341. doi:10.1136/
24. NICE. Type 2 diabetes in adults: management. Published: December 2016. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
25. Prevenció d'Errors de Medicació de Catalunya. 2005; 13(2):1-8. http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/boletin_erreres_medicacion/documents/arxiu/But_EM_v13_n4_CAST.pdf
25. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al.; Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). <https://diabetologia-journal.org/wp-content/uploads/2018/09/EASD-ADA.pdf>

FIBRE ALIMENTARI E SALUTE

A cura di:

Luigi Bozzini, Farmacista. Verona

“Un elevato apporto di fibre alimentari e di cereali integrali si associa a una riduzione del rischio di malattie non trasmissibili.”

Da tempo esiste un generale consenso sul fatto che una corretta alimentazione dovrebbe includere molti alimenti ricchi di fibre (Vedi LE FIBRE alla fine di questo articolo). Su tale argomento, all'inizio del 2019, sono apparse in letteratura due revisioni sistematiche di studi osservazionali e clinici, particolarmente interessanti per l'attenzione focalizzata sul ruolo delle fibre nella dieta e la loro efficacia nel migliorare una varietà di outcome di salute^{1,2}. La prima indagine, pubblicata su *Diabetes Care*, è una metanalisi di 28 studi in cui si dimostra

che nei pazienti con diabete di tipo 2 l'assunzione di fibre viscosi è in grado di ridurre l'HbA_{1c}, la glicemia a digiuno e l'insulino-resistenza¹. La seconda, apparsa su *Lancet*, è un enorme lavoro di revisione sistematica e metanalisi che ha preso in esame 185 studi prospettici e 58 trial controllati, giungendo a concludere che nei consumatori di elevate quantità di fibre si osserva una riduzione dal 15 al 30% dell'incidenza di coronaropatie, ictus, diabete, cancro colo-rettale e mortalità, rispetto a scarsi utilizzatori di fibre².

Jovanoski E. et al., “È opportuno tenere in considerazione l'apporto supplementare di fibre viscosi per il controllo del diabete? I risultati di una revisione sistematica e metanalisi di studi controllati randomizzati”. *Diabetes Care*. 2019, 42:755-66.

Problema

Nei soggetti con diabete di tipo 2 quale è l'effetto delle fibre viscosi sul controllo della glicemia?

Scopo della revisione

In base ai risultati di studi controllati randomizzati (RCT), è stato evidenziato che le fibre viscosi possono risultare utili nel controllo della glicemia e, quindi, migliorare il profilo di rischio di malattie cardiovascolari. Per valutare le prove di efficacia delle fibre nel diabete mellito, è stata condotta una revisione sistematica e una metanalisi di RCT in precedenza effettuati.

Studi inclusi nella revisione

Sono stati presi in esame gli RCT condotti precedentemente al 15 giugno 2018, accettando quelli di durata pari o superiore a tre settimane, in cui sono stati testati gli effetti delle fibre viscosi sugli ou-

tcome del controllo glicemico nel diabete di tipo 2: emoglobina glicata (HbA_{1c}), glicemia a digiuno, insulina a digiuno ed indice di insulino-resistenza derivato dal modello omeostatico del sistema insulina-glucosio (HOMAR-IR).

I controlli erano costituiti da gruppi di diabetici che non assumevano fibre viscosi (dieta placebo, senza fibre, con fibre insolubili, ecc). I criteri di selezione sono apparsi soddisfatti in 28 RCT, per un numero totale di 1.394 pazienti diabetici, età media 60 anni. La durata mediana degli studi è stata di 8 settimane. Le fibre viscosi erano rappresentate da beta-glucano (6 RCT), gomma guar (15), konjac (2) e psyllium (5). La qualità dei dati è stata valutata secondo il metodo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Nota Per approvare un farmaco per il diabete la Food and Drug Administration esige che sia in grado di ridurre di almeno lo 0,3% l'HbA_{1c} 4.

Principali risultati

La dose media di fibre viscosse assunte giornalmente è stata di 13,1 gr. I principali risultati sono riportati nella Tabella.

Outcome	Numero di studi (pazienti [†])	Differenza media tra gruppi a una mediana di 8 settimane (IC 95%)	I ²
HbA1c	20 (1.353)	-0,58% (da -0,88 a -0,28)	91%
Glicemia a digiuno (mmol/l)	28 (1.665)	-0,82 (da -1,32 a -0,31)	92%
Insulina a digiuno (pmol/l)	9 (343)	-17,56 (da -37,54 a 2,42)	90%
HOMAR-IR*	11 (767)	-1,89 (da -3,45 a -0,33)	94

*Indice di insulino-resistenza derivato dal modello omeostatico del sistema insulina-glucosio;

†Negli studi cross-over alcuni pazienti sono conteggiati due volte per ciascuno dei risultati;

I² - Indice di eterogeneità di Higgins: descrive la proporzione di eterogeneità dei singoli studi; una classificazione del tutto indicativa dei valori può essere riportata come: I² <50%, eterogeneità ininfluente; I² >75%, eterogeneità rilevante³.

Conclusione

Sulla base dei risultati di una revisione sistematica e una meta-analisi di 28 RCT, l'apporto supplementare di fibre viscosse a pazienti con diabete di tipo 2, a una dose mediana di circa 13,1 g/die, si è dimostrata in grado di migliorare significativamente gli outcome di controllo glicemico (HbA1c, glicemia a digiuno e insulino-resistenza, ma non l'insulina a digiuno) rispetto a quelli non trattati con integratori.

Commento

Il commento è in parte ripreso da quello pubblicato su ACP Journal Club di Annals of Internal Medicine⁵ del Maggio 2019. "In una metanalisi "a rete" (vedi Nota) è stato evidenziato che, in pazienti con diabete di tipo 2, l'aggiunta alla metformina di farmaci antidiabetici orali riduce l'HbA1c di valori compresi tra 0,43% e 1,29%⁶. Jovanovski e coll. indicano che gli integratori di fibre viscosse riducono l'HbA1c in misura simile¹. Due limiti della ricerca sono rappresentati dalla breve durata degli RCT inclusi (8 settimane) e una considerevole eterogeneità tra studi (I² = 91%, P <0,00001). Pur con tali limiti, il potenziale beneficio, il basso costo e il basso rischio di effetti collaterali degli integratori di fibre viscosse meritano considerazione per il trat-

tamento del diabete di tipo 2.

Le fibre viscosse aiutano il microbiota intestinale a produrre acidi grassi a catena corta che, a quanto è emerso, pare siano in grado di ridurre l'HbA1c aumentando la produzione di GLP-1 (glucagon-like peptide-1) e riducendo quella di indolo e idrogeno solforato⁷.

Ma la riduzione di HbA1c si traduce realmente in un miglioramento della qualità di vita o della mortalità? Almeno un RCT ha dimostrato che un trattamento aggressivo di HbA1c, pressione arteriosa e colesterolo non determina risultati diversi, rispetto alle cure standard di norma seguite, sull'outcome composito infarto miocardico, ictus, rivascolarizzazione, mortalità per qualsiasi causa, anche se un potenziale beneficio è emerso nella prevenzione di eventi cerebrovascolari in pazienti con diabete di tipo 2⁸.

In assenza di un RCT ben progettato, da attuarsi in più anni, che confronti le fibre viscosse con altri agenti orali e misuri i risultati sul paziente, suggerisco di consigliare ai soggetti diabetici, che hanno smesso di fumare (se applicabile) e usano la metformina, di considerare un aumento di fibre solubili da assumere in quantità superiore a 10 g/die, in quanto mostrano di essere efficaci quanto alcuni farmaci nel controllo dell'HbA1c".

Reynolds A et al. Qualità dei carboidrati e salute umana: una serie di revisioni sistematiche e meta-analisi . Lancet 2019; 393:434-445.

Premessa

I carboidrati presenti negli alimenti sono costituiti da un gruppo diversificato di molecole che vanno da zuccheri semplici a polisaccaridi altamente complessi, come l'amido e le fibre dietetiche. L'importanza di tali sostanze nella nutrizione umana non può essere sottovalutata: esse sono la principale fonte di energia nella maggior parte delle società del mondo. I carboidrati sono spesso ritenuti una fonte energetica neutra per la salute, utilizzati per compensare il contenuto della dieta al posto dei grassi. Tale sostituzione compensatoria si è generata in risposta alle indicazioni di sanità pubblica al fine di evitare la patologia coronarica. Ma il riflesso che i carboidrati possono avere sulla salute umana non è neutrale: basti pensare alla relazione tra consumo di saccarosio e salute dentale e, più recentemente, al contributo di bevande zuccherate all'eccessivo apporto energetico con conseguente aumento di peso ed obesità. Tali evidenze hanno portato alla raccomandazione dell'OMS di ridurre l'assunzione di saccarosio a meno del 10% dell'apporto energetico totale e a varie politiche di sanità pubblica, tra cui aumento della tassazione su alimenti e bevande ricchi di carboidrati⁹.

Problema

Precedenti revisioni sistematiche e meta-analisi sulla relazione tra qualità dei carboidrati assunti e salute hanno di solito valutato singoli marker e un numero limitato di esiti clinici. E' possibile quantificare con maggiore precisione il potenziale predittivo di più marker, determinando quali di essi siano più utili, così da fornire una base documentale e raccomandazioni quantitative per l'assunzione di fibre alimentari?

Scopo

Sulla base di un'ampia serie di dati su eventi metabolici e cardiovascolari avversi, l'OMS raccomanda che lo zucchero (saccarosio) rappresenti, al massimo, il 10% dell'apporto energetico totale degli alimenti. Altri carboidrati dietetici (come amidi e fibre) sono stati meno studiati. Lo scopo che si è proposto lo studio è di attuare una serie di revisioni sistematiche e meta-analisi di studi di coorte prospettici e di studi clinici controllati randomizzati (RCT) in cui siano stati riportati indicatori di qualità dei carboidrati della dieta ed outcome clinici critici (o predittivi di tali outcome). L'indagine è stata promossa dall'OMS al fine di fornire raccomandazioni corrette in merito all'assunzione giornaliera ottimale di fibre e per determinare quali tipi di carboidrati forniscono la migliore protezione contro alcune malattie non trasmissibili e l'aumento di peso.

Studi inclusi nella revisione

Il disegno dello studio prevedeva di effettuare un'indagine di revisioni sistematiche e di meta-analisi di studi prospettici pubblicati fino al 30 aprile 2017 e di RCT pubblicati fino al 28 febbraio 2018. Gli studi dovevano riportare gli indicatori più ampiamente utilizzati della qualità dei carboidrati, tra cui le fibre dietetiche e i cereali integrali, e dell'incidenza di patologie non trasmissibili, mortalità e fattori di rischio. Esclusi erano gli studi prospettici e i trial attuati in soggetti con una malattia cronica, quelli su cali ponderali o riguardanti l'impiego di integratori. Gli studi sono stati identificati con ricerche in PubMed, Ovid MEDLINE, Embase e Cochrane Central Register of Controlled Trials, e con una ricerca manuale di pubblicazioni precedenti alle date soprariportate.

Principali risultati

L'indagine ha permesso di ottenere informazioni per quasi 135 milioni anni-paziente, derivate da 185 studi prospettici, e di disporre dei risultati di 58 RCT relativi a 4.635 adulti partecipanti.

I dati derivati da studi osservazionali prospettici indicano che i soggetti identificati per un elevato consumo di fibre dietetiche, rispetto a bassi utilizzatori, presentano una riduzione del 15-30% di mortalità per tutte le cause e di quella specifica cardiovascolare, di incidenza di coronaropatie, di incidenza e mortalità per ictus, di diabete mellito di tipo 2, di cancro del colon retto. Più in dettaglio, sono emersi questi risultati:

- per ogni aumento di 8 g di fibra alimentare al giorno consumata il numero totale di decessi e l'incidenza di malattia coronarica, diabete di tipo 2 e carcinoma del colon-retto sono diminuiti dal 5% al 27%;
- appare aumentata la protezione contro gli accidenti vascolari cerebrali e il cancro al seno;
- è sufficiente il consumo di 25-29 grammi di fibra al giorno, anche se i dati dose-risposta suggeriscono che l'assunzione maggiore di fibre alimentari potrebbe fornire una protezione ancora maggiore;
- per ogni aumento di 15 g di cereali integrali consumati al giorno, il numero totale di decessi e l'incidenza di malattia coronarica, diabete di tipo 2 e carcinoma del colon-retto sono diminuiti dal 2 al 19%;
- un consumo più elevato di cereali integrali si associa ad una riduzione dal 13 al 33% del rischio di malattie non trasmissibili, con conseguenti 26 morti in meno e 7 casi di malattia coronarica in meno per 1.000 persone;
- la metanalisi degli studi clinici sui cereali integrali mostra anche una riduzione del peso corporeo: i cereali integrali sono ricchi di fibre alimentari, il che potrebbe spiegare questi effetti benefici;
- le diete a basso indice glicemico* e a basso carico glicemico* (vedi **Nota**) forniscono un supporto limitato di protezione, in caso di diabete, nei

confronti di accidenti vascolari cerebrali. Gli alimenti a basso indice glicemico o a basso carico glicemico possono entrambi contenere zuccheri aggiunti, grassi saturi e sodio, e questo potrebbe spiegare un rapporto meno marcato sulla salute.

- La riduzione del rischio di una serie di outcome critici è risultata maggiore per un'assunzione giornaliera di fibre che era compresa tra 25 e 29 grammi.
- Le curve dose-risposta osservate negli studi suggeriscono che un apporto maggiore di fibre dietetiche potrebbe conferire benefici anche maggiori nella protezione da patologie cardiovascolari, diabete di tipo 2, cancro del colon retto e del seno.
- Solide correlazioni dose-risposta negli studi sulle fibre alimentari e sui cereali integrali, e la coerenza dei risultati tra studi prospettici ed RCT, supportano l'esistenza di una relazione causale tra misure di qualità dei carboidrati e outcome clinici.

L' **indice glicemico (IG) di un alimento indica l'incremento glicemico indotto dall'ingestione di una porzione di quell'alimento rispetto ad uno di riferimento (glucosio o pane bianco), a parità di contenuto di carboidrati. L'IG tiene conto solo della **qualità** dei carboidrati mentre la risposta glicemica ad un alimento è influenzata anche dalla **quantità** di carboidrati, per questo motivo è stato introdotto un altro indice chiamato **carico glicemico** (CG) che meglio esprime l'impatto dei carboidrati sulla glicemia. Il CG si calcola moltiplicando il valore dell'indice glicemico per la quantità di carboidrati dell'alimento diviso 100¹⁰.*

Conclusione

Alimenti integrali ricchi di fibre, che richiedono la masticazione e mantengono gran parte della loro struttura nell'intestino, aumentano il senso di sazietà e aiutano a mantenere il peso. Influiscono favorevolmente sui livelli di lipidi e glucosio. Infine, la degradazione delle fibre nell'intestino crasso da parte dei batteri fornisce protezione contro il cancro del colon-retto". Il tutto senza alcun rischio associato all'assunzione delle fibre (tranne in persone con bassi livelli di ferro o minerali).

In definitiva, questa ricerca fornisce ulteriori dimostrazioni ed una solida base per affermare che, quando si tratta di carboidrati, la qualità conta molto, al di sopra e al di là del dibattito sulla quantità. Le fibre alimentari e i cereali integrali sono i principali determinanti di molti risultati benefici sulla salute e dovrebbero essere parte

integrante delle raccomandazioni nutrizionali e delle politiche di sanità pubblica in campagne educazionali finalizzate a migliorare la salute della popolazione e sostenere un cambiamento delle diete da alimenti trasformati e raffinati nella catena di approvvigionamento alimentare verso cibi integrali ricchi di fibre.

Note metodologiche

Con "**revisione sistematica**" si possono intendere diversi tipi di analisi degli studi condotti su un determinato argomento, anche se, in genere, il termine indica un'analisi descrittiva della qualità metodologica e rilevanza clinica degli studi. Si parla di "**metanalisi**" quando, nel contesto di una revisione sistematica, si procede anche a una sintesi quantitativa dei risultati dei singoli studi.

La **metanalisi "a rete"** (network meta-analysis) è uno strumento sviluppato per operare nei casi in cui siano realizzati ambedue le seguenti condizioni: 1) volendo eseguire il confronto tra due trattamenti A e B, non esiste uno studio controllato che li abbia confrontati uno contro l'altro (ossia non esiste un trial di confronto testa a testa o "diretto" di A vs B); 2) esistono invece alcuni studi controllati nei quali un terzo trattamento (per es., C) è stato confrontato (in studi separati) sia con A sia con B.

LE FIBRE

Le fibre sono un gruppo eterogeneo di **carboidrati non digeribili** dagli umani, in quanto carenti di enzimi digestivi necessari per idrolizzarle, per cui in genere passano immutate attraverso la maggior parte del sistema digestivo. Esiste di fatto una grande varietà di fibre tra loro differenti, spesso classificate in modi diversi, il che può essere fonte notevole di confusione. La classificazione più seguita è di suddividere le fibre in due tipi principali:

- **Fibre alimentari:** fibre naturalmente presenti negli alimenti, tutte di origine vegetale.
- **Fibre funzionali:** fibre estratte e isolate da cibi integrali, rappresentate da polimeri o singoli carboidrati non digeribili, aggiunte poi ad alimenti trasformati.

Metodi alternativi popolari sono di classificare le fibre in base alla loro *solubilità* (solubili vs insolubili), alla *viscosità* (viscose vs non viscose) e alla *fermentabilità* (fermentabili vs non fermentabili). Esiste ancora un'altra classe di sostanze nutritive chiamate amidi resistenti, spesso classifi-

cati come fibre alimentari.

Le fibre possono essere in grado di dissolversi o meno nell'acqua. Sulla base di tale caratteristica sono classificate in:

- **Fibre insolubili:** passano attraverso il sistema digestivo per lo più intatte. Agiscono soprattutto come agenti di massa stimolando la peristalsi intestinale e, in quanto assorbono acqua, rendendo le feci più morbide. Si trovano principalmente nei cereali e sono rappresentate, in particolare, da lignina e cellulosa.
- **Fibre solubili:** sono quelle che si sciolgono in acqua e che, a contatto con i fluidi intestinali, si addensano formando una massa di tipo gelatinoso, viscoso.

La **viscosità** prodotta dalle fibre solubili è una proprietà fisico-chimica accreditata di risposte fisiologiche benefiche, in quanto si è clinicamente dimostrata in grado di rallentare l'assorbimento del glucosio, ridurre quello del colesterolo, indurre una prolungata sensazione di sazietà con riduzione dell'appetito, oltre ad esercitare un favorevole effetto prebiotico. Tra le fibre

viscose più note si ricorda: psillio, glucomannano, beta-glucano, pectina, gomma di guar. La fibre si trovano principalmente nei cibi vegetali, tra cui verdure, frutta, legumi, cereali integrali,

noci e semi.

In Tabella sono riportati 22 alimenti particolarmente ricchi di fibre solubili, il loro contenuto percentuale in grammi ed alcune note aggiuntive.

Alimento (Contenuto fibre in gr per 100 grammi di alimento)	Nota La tabella è stata ripresa con modifiche da https://www.healthline.com/nutrition/22-high-fiber-foods
PERE (3,1%)	Una delle migliori fonti di fibre da frutta
FRAGOLE (2%)	Dato il loro basso contenuto calorico molto elevato è quello in fibre
AVOCADO (6,7%)	Molto ricchi di vitamina C, K, Mg, vit E e varie vitamine del gruppo B.
MELE (2,4%)	Oltre ad essere tra i frutti più gustosi sono relativamente ricchi di fibre
LAMPONI (6,5%)	Molto ricchi di vitamina C e di manganese.
BANANE (2,6%)	Fonte di vitamina C, B6 e K; di amido resistente in banana verde o acerba
CAROTE (2,8%)	Ricche di vitamina K, B6, Mg e beta-carotene (che si trasforma in vit A). Dato il basso contenuto calorico, molto elevato è quello in fibre
BARBABIETOLE ROSSE (2,8%)	Ricca di vari nutrienti, come folato, Fe, Cu, Mn e K
BROCCOLI (2,6%)	Ricchi di vitamine C, K, del gruppo B, ac. folico, K, Fe, Mn e antiossidanti
CARCIOFI (8,6%)	Ricchi di molti nutrienti sono una delle migliori fonti di fibre esistenti
CAVOLETTI BRUXELLES (2,6%)	Ricchi di vitamina K, acido folico, K e potenti antiossidanti
LENTICCHIE (7,9%)	Ricche di proteine e altre importanti sostanze nutritive
FAGIOLINI (6,4%)	Ricchi di proteine e altre importanti sostanze nutritive
PISELLI SPEZZATI (8,3%)	I piselli spezzati sono costituiti piselli secchi, spaccati e sbucciati
CECI (7,6%)	Ricchi di proteine e altre importanti sostanze nutritive
QUINOA (2,8%)	Ricca di proteine, Mg, Fe, Zn, K e antiossidanti
AVENA (10,6%)	Ricca di beta-glucano, vitamine minerali e antiossidanti.
POPCORN (14,5%)	Molto ricco di fibre e di calorie
MANDORLE (12,5%)	Molto ricche di grassi salutari, vitamina E, Mn e Mg
SEMI DI CHIA (34,4%)	Ricchissimi di fibre, contengono elevate quantità di Mg, P e Ca
PATATE DOLCI (2,5%)	Molto ricche di beta-carotene, vitamine del gruppo B e vari minerali
CIOCCOLATO FONDENTE (10,9%)	Il contenuto di cacao deve essere del 70-95% evitando zucchero aggiunto

Altri frutti ad alto contenuto di fibre: Mirtilli (2,4%) e more (5,3%).

Altri vegetali ad alto contenuto di fibre: Kale o cavolo riccio (3,6%), spinaci (2,2%), pomodori (1,2%)

Altri legumi ricchi di fibre sono: fagioli neri (8,7%), edamame (5,2%), fagioli di lima (5,3%), fagioli in salsa (5,5%)

Altri semi e noci ad alto contenuto di fibre: noci di cocco (9%), pistacchi (10%), noci (7%), semi di girasole (8,6%), semi di zucca (18,4%).

Riferimenti Bibliografici

1. Jovanovski E et al. Should viscous fiber supplements be considered in diabetes control? Results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2019; 42:755-66

2. Reynolds A et al. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* 2019; 393:434-445

3. Zanolla L, Graziani MS. Glossario per il lettore di un articolo scientifico. Parte III: la meta-analisi. In <https://www.sibioc.it/download/articolo>

4. FDA. Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention. In <https://www.fda.gov/media/71289/download>

5. Goel A - Review: Viscous fiber reduces HbA1c, fasting glucose, and insulin resistance in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2019 May 21;170(10):JC51. doi: 10.7326/ACPJ201905210-051

6. Mearns ES. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Apr 28;10(4):e0125879. doi: 10.1371

7. Zhao et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*. 2018;359:1151-1156

8. Ueki K et al. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled

trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:595-614

9. Chambers ES et al. Carbohydrate and human health: is it all about quality? *Lancet* 2019; 393:384-86)

10. SID Società Italiana di Diabetologia. Alimentazione e Diabete. In <http://www.siditalia.it/divulgazione/alimentazione-e-diabete>)

ATTUALITÀ IN TERAPIA

ERTUGLIFLOZIN

CODICE ATC: A10BK04: farmaci usati nel diabete, inibitore del cotrasportatore SGLT2.

STEGLATRO® 28 cpr rivestite 5 mg. PVP* € 53,50

STEGLATRO® 28 cpr rivestite 15 mg. PVP* € 53,50

SEGLUROMET 56 cpr 2,5 mg+1000 mg. PVP €53,50

SEGLUROMET 56 cpr 7,5 mg+1000 mg. PVP €53,50

*Prezzo vendita al pubblico IVA inclusa



Titolare AIC: MSD Italia Srl

Classificazione: Classe A. PHT-PT

Tipo di ricetta: RRL Su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (internista, endocrinologo, geriatra)

Data dell'autorizzazione europea: 21/03/2018

Data AIC: 28/06/2018

PER RIASSUMERE:

- Ertugliflozin è il quarto inibitore selettivo del cotrasportatore 2 sodio-glucosio (SGLT2 inibitori) in Italia (dopo Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin). E' stato commercializzato da solo o in associazione a metformina nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2.
- Ertugliflozin riduce la glicemia in quanto inibisce il riassorbimento renale del glucosio ne determina l'escrezione renale e la riduzione dell'emoglobina glicata e della glicemia a digiuno in pazienti con diabete di Tipo 2. L'efficacia ipoglicemizzante è dipendente dalla funzionalità renale. Il farmaco determina inoltre, come tutti gli SGLT2 inibitori, una riduzione di peso e di pressione ematica.
- L'efficacia di Ertugliflozin è stata documentata in 7 RCT di fase III a breve termine (26 o 52 settimane), tutti condotti in doppio cieco e multicentrici. Sono state testati due dosaggi: 5 mg e 15 mg. Nei sette studi si è valutata l'efficacia di ertugliflozin in pazienti con diabete di tipo 2 (DT2) in monoterapia, in combinazione (con metformina, metformina + DPP-4 inibitore) o associati a DPP-4 inibitore, sia vs placebo che vs comparator Glimepiride.
- L'endpoint primario di tutti i gli studi clinici presi in considerazione è stata la variazione di HbA_{1c} dal basale alla settimana 26 (per lo studio SU fino alla settimana 52), mentre gli endpoint secondari presi in esame sono stati la variazione dal basale del peso corporeo e della glicemia a digiuno e la % di pazienti con HbA_{1c} ≤7%.
- Dei 7 RCT, uno solo ha confrontato l'associazione ertugliflozin+metformina rispetto metformina+glimepiride in pazienti che non rispondevano alla sola metformina. In questo studio, la dose di ERTU 5 mg/die **non ha dimostrato la non inferiorità** rispetto glimepiride. Gli altri studi (in monoterapia, in associazione alla sola metformina o sitagliptin e in triplice terapia con metformina e sitagliptin) hanno confrontato Ertugliflozin rispetto placebo. Non è possibile quindi definire il ruolo in terapia di questo farmaco rispetto altri ipoglicemizzanti né rispetto gli altri SGLT-2 inibitori già in commercio.
- La percentuale di pazienti che ha raggiunto HbA_{1c} ≤7% è stata complessivamente ≤40%, e circa del 50% per i pazienti in triplice terapia.
- Gli eventi avversi più frequenti rilevati negli studi nei pazienti trattati con ertugliflozin sono stati: infezioni al tratto respiratorio superiore, ipoglicemia e infezioni del tratto urinario (UTI), mal di testa e infezione micotica vulvovaginale. Il cambio di densità minerale ossea (BMD) e il rischio di fratture sono aumentati. Come per altri inibitori SGLT2, sono stati riscontrati casi di chetoacidosi diabetica e di amputazioni degli arti inferiori con una frequenza superiore nel gruppo trattato con ertugliflozin rispetto ai comparator.

INDICAZIONI:

Steglatro è indicato in pazienti adulti di età pari o superiore a 18 anni con diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico:

- come monoterapia in pazienti per i quali l'uso di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni.
- in aggiunta ad altri medicinali usati per il trattamento del diabete.

La dose iniziale raccomandata di Ertugliflozin è di 5 mg/die. Nei pazienti che tollerano Ertugliflozin 5 mg/die e che necessitano di controllo glicemico addizionale, la dose può essere aumentata a 15 mg/die. Quando Ertugliflozin (da solo o associato a metformina) viene usato in associazione con insulina o con un secretagogo dell'insulina, può essere richiesta una dose inferiore per ridurre il rischio di ipoglicemia. (indicazione non rimborsata)

Segluromet è indicato in pazienti adulti di età pari o superiore a 18 anni con diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico:

- in pazienti non adeguatamente controllati con la dose massima tollerata di metformina da sola;
- in pazienti in trattamento con le dosi massime tollerate di metformina in aggiunta ad altri medicinali per il trattamento del diabete;
- in pazienti già in trattamento con l'associazione ertugliflozin e metformina in compresse separate

La dose raccomandata è di una compressa due volte al giorno. Il dosaggio deve essere personalizzato in base al regime terapeutico attuale del paziente, all'efficacia e alla tollerabilità, usando la dose giornaliera raccomandata di 5 mg o 15 mg di ertugliflozin, senza superare la massima dose giornaliera raccomandata di metformina. Nei pazienti con deplezione volêmica si raccomanda di correggere questa condizione prima dell'inizio della terapia con Segluromet.

Per pazienti non adeguatamente controllati con metformina in monoterapia o metformina in associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti, compresa l'insulina (associazione non rimborsata)

La dose iniziale raccomandata di Segluromet deve fornire 2,5 mg di ertugliflozin due volte al giorno (dose giornaliera di 5 mg) e una dose di metformina simile a quella già assunta. In pazienti in grado di tollerare una dose giornaliera totale di 5 mg di ertugliflozin e che necessitano di controllo glicemico addizionale, la dose può essere aumentata a una dose giornaliera totale di 15 mg di ertugliflozin.

Per pazienti che passano dal trattamento con compresse separate di ertugliflozin e metformina: I pazienti che passano dal trattamento con compresse separate di ertugliflozin (dose giornaliera totale di 5 mg o 15 mg) e metformina a Segluromet, devono ricevere la stessa dose giornaliera di ertugliflozin e metformina che stanno già assumendo o la dose di metformina terapeuticamente appropriata più vicina.

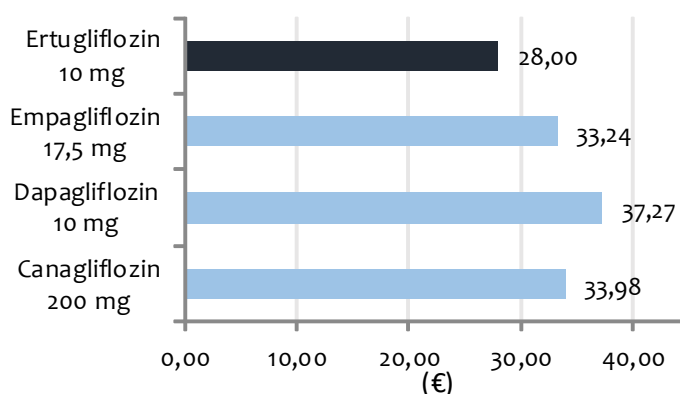
COSTO

Il costo di 28 giorni di terapia con Ertugliflozin* alla dose di 5 mg/die o di 15 mg/die è di €28,00.

Il costo di Canagliflozin 200 mg (DDD) è di € 31,71, di Empagliflozin 17,5 mg (DDD) è di € 33,24 e di Dapagliflozin 10 mg (DDD) è di € 37,27.

La DDD di Ertugliflozin è 10 mg.

*DPC, documento confronto costi



VISTO DAGLI ALTRI

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH)⁴

Ertugliflozin non dovrebbe essere rimborsato come farmaco aggiuntivo alla dieta e all' esercizio fisico nei pazienti adulti con DM2 per i quali la metformina risulta inappropriata perché controindicata o per intolleranza (in monoterapia), non dovrebbe essere neppure rimborsato come terapia aggiuntiva in associazione a metformina quando questa da sola o in associazione a sitagliptin non produce un adeguato controllo glicemico.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (HAS)⁷

Il beneficio di STEGLATRO e di STEGLUJAN* è insufficiente per giustificare la loro rimborsabilità da parte del sistema pubblico per le loro indicazioni. Parere sfavorevole alla rimborsabilità in farmacia al pubblico e in ospedale.

**associazione a dose fissa di ertugliflozin e sitagliptin non ancora presente in commercio in Italia*

THE SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC)⁵

Ertugliflozin è accettato per il suo uso in monoterapia e come terapia additiva. Quando usato come monoterapia, limitatamente a pazienti che assumerebbero un DPP4-i e per i quali né una sulfonilurea né pioglitazone sarebbero appropriati.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS)⁸

Vista l'assenza di studi clinici con ertugliflozin sulla morbi-mortalità cardiovascolare e tenuto conto della disponibilità di altri antidiabetici orali con tali dati, non è possibile trovare attualmente un ruolo terapeutico per ertugliflozin.

INSTITUTE FOR QUALITY AND EFFICIENCY IN HEALTH CARE (IQWiG)⁶

In Germania, ERT non è presente come prodotto singolo ma solamente in associazione con sitagliptin. Il comparator scelto per questa associazione è stato insulina umana + metformina. Nessun studio ha utilizzato questo comparator in modo da consentire un confronto diretto. Non sono stati provati benefici ulteriori quando l'associazione ERT/SITA è aggiunta alla terapia con due farmaci ipoglicemizzanti.

BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto Caratteristiche del Prodotto (RCP) di Ertugliflozin, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/steglatro-epar-product-information_it.pdf (Accesso del 01/2020)
2. 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; 41:2669-2701
3. European Public Assessment Reports (EPAR) for Ertugliflozin, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/steglatro-epar-public-assessment-report_en.pdf (Accesso del 01/2020)
4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Common Drug Review, Clinical Review Report: Ertugliflozin, Feb. 2019, <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0565-steglatro-clinical-report.pdf> (Accesso del 01/2020)
5. Healthcare Improvement Scotland, SIGN154: Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes - A national clinical guideline.
6. Institute For Quality And Efficiency In Health Care (IQWiG), https://www.iqwig.de/download/A18-31_Ertugliflozin-sitagliptin_Extract-of-dossier-assessment_V1-1.pdf (Accesso del 01/2020)
7. Haute Autorité De Santé (HAS), https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17050_STEGLATRO_PIC_INS_Avis3_CT17050.pdf (Accesso del 01/2020)
8. Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS), <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ertugliflozina-Steglatro.pdf?x17133> (Accesso del 02/2020)

NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET)

-Dal 1 dicembre 2019 al 29 febbraio 2020-

A cura di:

Roberta Zimol, Farmacista ULSS9 Scaligera

NET nel territorio:

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
Idrocortisone	Alkindi® Diurnal Europe		Terapia sostitutiva dell'insufficienza surrenalica nei neonati, nei bambini e negli adolescenti (dalla nascita a < 18 anni)
	50 cps granuli 0,5 mg	€ 59,58	
	50 cps granuli 1 mg	€ 119,16	
	50 cps granuli 0,5 mg	€ 218,96	
	Classe: A PHT Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (endocrinologo, pediatra)		
Damoctocog alfa pegol	Jivi® Bayer		Trattamento e profilassi delle emorragie nei pazienti precedentemente trattati, di età ≥12 anni, con emofilia A (carezza congenita di fattore VIII) Nella Regione Veneto, i fattori della coagulazione sono distribuiti solo attraverso la distribuzione diretta
	ev 500 UI + sir 2,5 ml	€ 350,00	
	ev 1.000 UI + sir 2,5 ml	€ 700,00	
	ev 2.000 UI + sir 2,5 ml	€ 1.400,00	
	ev 3.000 UI + sir 2,5 ml	€ 2.100,00 (ex factory)	
	Classe: A PT PHT Ricetta: RR		
Rurioctocog alfa pegol	Adynovi® Shire Italia		Trattamento e profilassi del sanguinamento in pazienti di età ≥12 anni in poi affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) Nella Regione Veneto, i fattori della coagulazione sono distribuiti solo attraverso la distribuzione diretta
	ev 250 UI + fl solv 2 ml	€ 180,00	
	ev 500 UI + fl solv 2 ml	€ 360,00	
	ev 1.000 UI + fl solv 2 ml	€ 720,00	
	ev 2.000 UI + fl solv 2 ml	€ 1.440,00 (ex factory)	
	Classe: A PT PHT Ricetta: RR		

NET in ospedale:

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
Apalutamide	Erleada® Janssen Cilag 112 cpr riv 60 mg Classe: H Ricetta: RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (oncologo, urologo)	€3.242,75 (ex factory)	Trattamento negli uomini adulti del carcinoma prostatico resistente alla castrazione non metastatico (NM-CRPC) che sono ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica
Axicabtagene ciloleucel	Yescarta® Gilead Sciences ev 0,4-2 x 10 ⁸ cellule 1 sacca Classe: H Ricetta: OSP Scheda di monitoraggio AIFA Innovatività terapeutica Medicinale Orfano	€327.000 (ex factory, payment at result)	Trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) refrattari o recidivanti, dopo due o più linee di terapia sistemica. Il farmaco è utilizzabile esclusivamente nei centri individuati dalle Regioni secondo i seguenti criteri minimi stabiliti dall'AIFA, su parere della Commissione consultiva tecnico-scientifica, affiancati alle autorizzazioni previste per legge: <ul style="list-style-type: none"> • certificazione del Centro Nazionale trapianti in accordo con le direttive EU; • accreditamento JACIE per trapianto allogenico comprendente unità clinica, unità raccolta ed unità di processazione; • disponibilità di un'unità di terapia intensiva e rianimazione; • presenza di un team multidisciplinare adeguato alla gestione clinica del paziente e delle possibili complicanze. Nella regione Veneto l'unico centro individuato in possesso dei requisiti minimi è l'UOC di Ematologia dell'Ospedale San Bortolo di Vicenza (Decreto n. 129 del 19/11/2019)
Caplacizumab	Cablivi® Sanofi sc ev 1 fl 10 mg + 1 sir 1 ml Classe: H Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (ematologo) Innovatività terapeutica condizionata Farmaco orfano	€3.867,85 (ex factory)	Trattamento negli adulti degli episodi di porpora trombotica trombocitopenica (PTT) acquisita, in associazione a plasmaferesi (plasma exchange, PE) e immunosoppressione
Patisaran	Onpattro® Alnylam Italy ev 1 fl 2 mg/ml 5 ml Classe: H Ricetta: RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (internista, neurologo) Scheda di monitoraggio AIFA Innovatività terapeutica Farmaco orfano	€7.697,79 (ex factory)	Trattamento dell'amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina (amiloidosi hATTR) in pazienti adulti affetti da polineuropatia allo stadio 1 o stadio 2
Tildrakizumab	Ilumetri® Almirall sc 1 sir 100 mg/ml 1 ml Classe: H Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (dermatologo) Scheda cartacea di appropriatezza prescrittiva In Regione Veneto scheda regionale informatizzata	€3.118,45 (ex factory)	Trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa negli adulti candidati a una terapia sistemica Indicazione rimborsata SSN Il trattamento con farmaci biologici deve essere limitato a pazienti con psoriasi a placche di grado da moderato a severo (definita come: Psoriasis Area Severity Index-PASI >10 o Body Surface Area-BSA >10% oppure BSA <10% o PASI <10 associato a lesioni al viso o palmari/plantari, ungueali o genitali) in caso di mancata risposta o intolleranza (fallimento terapeutico) ad un DMARD convenzionale. Le forme di psoriasi differenti dalla psoriasi a placche, in particolare, psoriasi guttata, pustolosa localizzata (inclusa l'acrodermatite continua di Hallopeau) e pustolosa generalizzata, quando non associate a psoriasi a placche, NON hanno indicazione approvata per l'utilizzo dei farmaci biologici

In attesa di definizione della rimborsabilità:

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
Prednisone	Rectodelt® Mibe Pharma Italia		Trattamento acuto nei neonati, lattanti e bambini di:
	2 supposte 100 mg	€ 14,90	-Pseudocroup (laringotracheite acuta con ostruzione);
	4 supposte 100 mg	€ 18,90	-Croup;
	6 supposte 100 mg	€ 22,80	-Peggioramento dell'asma/episodio di dispnea acuto
	Classe: CNN		
	Ricetta: RNR		

Nuovi farmaci equivalenti:

Principi attivi	Nome Commerciale/ Descrizione	Prezzo	Classe/Ricetta	Indicazione terapeutica
EVEROLIMUS Citostatici - L01XE10	Everolimus Dr Reddy's® 30 cpr 2,5 mg	€ 591,59	H RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (oncologo, internista per carcinoma mammario, oncologo, epatologo, gastroenterologo internista per altra indicazione)	1)Trattamento del carcinoma mammario avanzato con stato recettoriale ormonale positivo, HER2/neu negativo, in combinazione con exemestane, in donne in postmenopausa in assenza di malattia viscerale sintomatica dopo recidiva o progressione a seguito di trattamento con un inibitore dell'aromatasi non steroideo (Everolimus Dr Reddy's®, Ethypharm®); 2) Tumori neuroendocrini di origine pancreatica, bene o moderatamente differenziati, non operabili o metastatici, in progressione di malattia, negli adulti (Everolimus Medac®)
	Everolimus Ethypharm® 30 cpr 5 mg 30 cpr 10 mg	€ 1.464,50 € 2.082,95		
	Everolimus Dr Reddy's®, Medac® 30 cpr 5 mg 30 cpr 10 mg	€ 1.664,31 € 2.367,00		
		(ex-factory)		Soppressione delle indicazioni terapeutiche: tumori neuroendocrini di origine gastrointestinale o polmonare, carcinoma renale.
IDROSSI CLOROCHINA Antiprotozoari - Po1BA02	Idrossiclorochina Doc® 30 cpr 200 mg	€ 4,62	A RR	Adulti: artrite reumatoide; lupus eritematoso sistemico; lupus eritematoso discoide; fotodermatosi; trattamento degli attacchi acuti e profilassi della malaria causata da plasmodium vivax, p. falciparum, p. ovale e p. malariae ; Bambini: artrite idiopatica giovanile (in associazione con altri trattamenti); lupus eritematoso sistemico; lupus eritematoso discoide; trattamento degli attacchi acuti e profilassi della malaria causata da plasmodium vivax, p. falciparum , p. ovale e p. malariae

<p>FULVESTRANT Antiestrogeni - Lo2BA03</p>	<p>Fulvestrant Dr Reddy's® im 250 mg/5 ml 2 sir</p>	<p>€ 570,38 (ex-factory)</p>	<p>H RNRL, prescrizione di centri ospedalie- ri o di specialisti (oncologo)</p>	<p>Trattamento di donne in postmenopausa affette da carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico con recettori per gli estrogeni positivi, in ricaduta di malattia durante o dopo terapia antiestrogenica adiuvante, o progressione di malattia durante terapia con un antiestrogeno</p>
<p>POSACONAZOLO Antimicotici- J02AC04</p>	<p>Posaconazolo Accord® 24 cpr 100 mg</p>	<p>€ 324,48 (ex-factory)</p>	<p>A PHT RNRL, prescri- zione di centri ospedalieri o di specialisti (internista, in- fettivologo, ematologo)</p>	<p>Trattamento delle seguenti infezioni fungine negli adulti: 1) con malattia refrattaria ad amfotericina B o ad itraconazolo o in pazienti intolleranti: aspergillosi invasiva, fusariosi, cromoblastomicosi e micetoma coccidioidomicosi; 2) candidiasi orofaringea: terapia di prima linea in pazienti con malattia grave o immunocompromessi, in cui ci si aspetta scarsa risposta ad una terapia topica (solo per la sospensione). La refrattarietà è definita come progressione dell'infezione o assenza di miglioramento dopo un trattamento minimo di 7 giorni con dosi terapeutiche di una terapia antifungina efficace.</p>
<p>SILODOSINA Farmaci usati nell'ipertrofia prostatica - Go4CA04</p>	<p>Silodosina Aristo®, Doc®, EG®, Mylan®, Sandoz®, Teva®, Zentiva® 30 cps 4 mg 30 cps 8mg</p>	<p>€ 3,66 € 7,32</p>	<p>A RR</p>	<p>Profilassi nei pazienti ad alto rischio di sviluppare infezioni fungine invasive: in chemioterapia per induzione della remissione di leucemia mieloblastica acuta o sindromi mielodisplastiche per le quali si prevede una neutropenia prolungata; sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche in terapia immunosoppressiva ad alto dosaggio per malattia del trapianto contro l'ospite.</p>

Specialità o generico a minor costo:

Principi attivi	Nome Commerciale/ Descrizione	Prezzo	Classe/ Ricetta	Indicazione terapeutica
COLECALCIFEROLO Vitamina D - A11CC05	Colecalciferolo Doc® os 4 fl 25.000 UI	€ 11,00 (-31% rispetto Dibase® che ha un costo di € 16,00)	C RR	Prevenzione trattamento della carenza di vitamina D
DIENOGEST Progestinici- G03DB08	Devicius® 28 cpr riv 2 mg Endovelle® 84 cpr riv 2 mg Zafrilla® 168 cpr riv 2 mg	€ 17,00 (-56 % rispetto Visanne® 28 cpr € 39,00, € 0,61/cpr) € 34,90 (€ 0,42/cpr) € 72,00 (€ 0,43/cpr)	C RNR	Trattamento dell'endometriosi
ROSUVASTATINA/ EZETIMIBE Sostanze modificatrici dei lipidi- C10BA06	Compuna® , 28 10+10 mg Rosuvastatina/ Ezetimibe Doc® 30 10+10 mg Compuna®, Maoris® , 28 20+10 mg Rosuvastatina/ Ezetimibe Doc® 30 20+10 mg	€ 10,61 (28 cpr) € 11,37 (30 cpr) (€ 0,38/cpr, per le altre specialità il costo va da € 0,42 a € 0,85) Per il dosaggio 5 + 10 mg il costo/cpr di tutte le specialità è € 0,32 tranne Cholecomb® (€ 0,64)	A RR Nota Aifa 13	In aggiunta alla dieta, nel trattamento dell'ipercolesterolemia primaria e come terapia sostitutiva in pazienti adulti adeguatamente controllati con i singoli principi attivi somministrati contemporaneamente allo stesso dosaggio dell'associazione fissa, ma come prodotti separati. Riduzione del rischio di eventi cardiovascolari come terapia sostitutiva in pazienti con malattia coronarica (CHD) e storia di sindrome coronarica acuta (ACS), che sono adeguatamente controllati con i singoli principi attivi somministrati contemporaneamente allo stesso dosaggio, ma come prodotti separati
LEVOCARNITINA Farmaci per l'apparato gastrointestinale e metabolismo- A16AA01	Carreflor® Wrom® os 2 g/10 ml 10 fl	€ 11,88 (- 24% rispetto Carnitene® che ha un costo di € 15,63)	A PT PHT RR Nota Aifa 8	Deficienze primarie e secondarie di carnitina

Riclassificazione della classe CNN:

Principi attivi	Nome Commerciale/ Descrizione	Prezzo	Classe/Ricetta	Indicazione terapeutica
ABEMACICLIB	Verzenios® Eli Lilly 28 cpr riv 50 mg 28 cpr riv 100 mg 28 cpr riv 150 mg	€ 1.800,00 (ex factory)	H, RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (oncologo) Scheda di monitoraggio AIFA Innovatività condizionata	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 delle 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 agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).

ERTUGLIFOZIN	Steglatro® MSD Italia 28 cpr 5 mg 28 cpr 15 mg	€ 53,30	A PT AIFA PHT RRL prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (internista, endocrinologo, geriatra)	<p>Pazienti adulti di età ≥ 18 anni con diabete di tipo 2 in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • come monoterapia in pazienti per i quali l'uso di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni; • in aggiunta ad altri medicinali usati per il trattamento del diabete. <p>Secondo il PT AIFA, la rimborsabilità è limitata alle seguenti condizioni:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. In monoterapia, nei pazienti intolleranti alla metformina nei quali l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulti controindicato o non appropriato. 2. In associazione a metformina (duplice terapia), nei casi in cui l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulti controindicato o non appropriato. 3. In associazione a sitagliptin, con o senza metformina <p>Non è rimborsata l'associazione con insulina Nel PT viene riportato che l'utilizzo degli SGLT-2 non è raccomandato nei pazienti >75 anni e in caso di insufficienza renale a partire dal grado moderato</p>
ERTUGLIFOZIN/ METFORMINA	Segluromet® MSD Italia 56 cpr 2,5 + 1.000 mg 56 cpr 7,5 + 1.000 mg	€ 53,30	A PT PHT RRL prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (internista, endocrinologo, geriatra)	<p>Pazienti adulti di età ≥ 18 anni con diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in pazienti non adeguatamente controllati con la dose massima tollerata di metformina da sola; • in pazienti in trattamento con le dosi massime tollerate di metformina in aggiunta ad altri medicinali per il trattamento del diabete; • in pazienti già in trattamento con l'associazione ertuglifozin e metformina in compresse separate. <p>Secondo il PT AIFA, la rimborsabilità è limitata in alle seguenti condizioni:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. In associazione a metformina (duplice terapia), nei casi in cui l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulti controindicato o non appropriato. 2. In associazione a sitagliptin. <p>Non è rimborsata l'associazione con insulina Nel PT viene riportato che l'utilizzo degli SGLT-2 non è raccomandato nei pazienti >75 anni e in caso di insufficienza renale a partire dal grado moderato</p>
LANDIOLOLO	Landiobloc® Amomed Pharma ev polv 300 mg 1 fl ev 10 mg/ml 2 ml 5 fl	€ 277,67 € 169,00 (ex-factory)	C OSP	<p>- Tachicardia sopraventricolare e per il rapido controllo della frequenza ventricolare in pazienti con fibrillazione atriale o flutter atriale in circostanze perioperatorie, postoperatorie o di altro genere, dove si giudichi necessario il controllo a breve termine della frequenza ventricolare con un farmaco di breve durata d'azione.</p> <p>- Tachicardia sinusale non compensatoria laddove, secondo il giudizio del medico, la frequenza cardiaca accelerata richieda un intervento specifico.</p> <p>- L'uso di landiololo non è indicato come terapia cronica.</p>
RISANKIZUMAB	Skyrizy® Abbvie sc 2 sir 75 mg 0,83 ml	€ 3.068,50 (ex-factory)	H RRL prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (dermatologo) Scheda cartacea di appropriatezza prescrittiva. In Regione Veneto scheda regionale informatizzata	<p>Trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave in pazienti adulti candidati alla terapia sistemica.</p> <p>Indicazione rimborsata SSN</p> <p>Il trattamento con farmaci biologici deve essere limitato a pazienti con psoriasi a placche di grado da moderato a severo (definita come: Psoriasis Area Severity Index-PASI >10 o Body Surface Area-BSA>10% oppure BSA <10% o PASI <10 associato a lesioni al viso o palmari/plantari, ungueali o genitali) in caso di mancata risposta o intolleranza (fallimento terapeutico) ad un DMARD convenzionale.</p> <p>Le forme di psoriasi differenti dalla psoriasi a placche, in particolare, psoriasi guttata, pustolosa localizzata (inclusa l'acrodermatite continua di Hallopeau) e pustolosa generalizzata, quando non associate a psoriasi a placche, NON hanno indicazione approvata per l'utilizzo dei farmaci biologici</p>