

DICEMBRE 2019

InfoFarma

Informazione Indipendente e Aggiornamento Sanitario

NUMERO 4

REGIONE DEL VENETO



ULSS9
SCALIGERA



- **ASA in prevenzione primaria**
- **Profilassi TVP nel paziente oncologico**
- **Divergenze nella gestione del diabete**
- **Il sole sta tramontando sulla vitamina D?**
- **Sintesi normativa in ambito sanitario**
dal 6 agosto al 15 dicembre 2019
- **ATTUALITA' IN TERAPIA**
 - ▶ **Semaglutide**
 - ▶ **Nuove entità terapeutiche (NET)**
dal 6 agosto al 30 novembre 2019

LA WATERLOO DELL'ACIDO ACETILSALICILICO IN PREVENZIONE PRIMARIA

Luigi Bozzini
Farmacista. Verona

Le ricerche nel campo della medicina cardiovascolare (CV), che nel 2018 hanno avuto la più vasta risonanza mediatica, riguardano l'assunzione giornaliera di acido acetilsalicilico (ASA-*aspirin*)* a basso dosaggio in prevenzione primaria. I loro risultati hanno determinato una revisione e un ripensamento di una prassi terapeutica molto diffusa, anche se non scientificamente giustificata

sulla base dei dati esistenti spesso tra loro contraddittori.

Con la finalità di dare risposta alle incertezze e a problemi irrisolti sulla stima di un preciso rapporto benefico/rischio dell'ASA in prevenzione primaria, sono stati condotti e pubblicati tre grandi studi randomizzati e controllati (RCT), in cui è stata posta a confronto l'assunzione giornaliera di 100 mg di ASA vs placebo in circa 47.000 pazienti¹⁻³ (**Box 1**).

Box 1. Sintesi degli studi su ASA a basso dosaggio 2018 in prevenzione primaria di eventi CV

	ARRIVE¹	ASCEND²	ASPREE³
Numero pazienti	12.546	15.480	19.114
Caratteristiche pazienti	Rischio CV moderato (10-20%) età media 64 anni, 70%maschi	Diabete tipo 2 età media 63 anni; 63%maschi	Anziani: età media 74 anni, 44%maschi
Dose ASA	100 mg	100 mg	100 mg
Follow-up	5 anni	7,4 anni	4,7 anni
Gruppi di età (anni)	>55 maschi >60 femmine	>40	>65
Eventi CV	Simili al gruppo placebo	Diminuzione (12%)	Simili al gruppo placebo
Rischio emorragico (%)	Aumento (2,1 volte)	Aumento (29%)	Aumento (38%)
Uso di statine %	43	75	34
Mortalità per cancro	Simile a gruppo placebo	Simile a gruppo placebo	Aumento

* L'ASA con la denominazione "*aspirin*" fu brevettato da Bayer il 6 marzo 1899. L'azienda perse tuttavia il diritto a usare il proprio marchio in molte nazioni dopo che gli Alleati occuparono e rivendettero le sue proprietà alla fine della prima guerra mondiale. In altre nazioni, tra cui l'Italia e il Canada, il nome "Aspirina" è invece ancora un marchio registrato. https://it.wikipedia.org/wiki/Acido_acetilsalicilico#Il_nome_Aspirin

Lo studio **ARRIVE¹** ha arruolato in sette paesi 12.546 pazienti a rischio moderato di eventi CV, non diabetici e senza storia di eventi CV. Nel corso di un follow-up mediano di 5 anni, l'incidenza dell'endpoint primario (morte CV, infarto miocardico, angina instabile, ictus o TIA) è risultato simile nei gruppi ASA e placebo (4,3% vs 4,5%; P=0,6), senza differenze significative nel tempo d'insorgenza di un primo evento, così come nessuna differenza per i singoli componenti dell'endpoint primario. Nessun sottogruppo di pazienti (definito per sesso, età, fumo, indice di massa corporea o a rischio calcolato a 10 anni al basale) ha tratto chiari benefici dall'ASA. Sanguinamento GI si è manifestato più di frequente con ASA che con placebo (1% vs 0,5%, P=0,0007), anche se solo pochi eventi emorragici in ciascun gruppo sono apparsi gravi.

Nello studio **ASCEND²**, l'uso di ASA è stato testato in 15.840 individui diabetici ma non cardiopatici al reclutamento. Ad un follow-up mediano di 7,4 anni, l'ASA ha evitato gravi eventi CV del 12%, ma ha anche causato un aumento del 29% dei principali eventi emorragici. I benefici CV assoluti derivanti dall'uso di ASA sono stati negativamente controbilanciati dagli effetti emorragici del farmaco. L'incidenza di eventi cardiovascolari e sanguinamenti maggiori non è risultata diversa tra differenti stratificazioni di rischio cardiovascolare.

Lo studio **ASPREE³**, considerando che un gran numero di anziani è in trattamento con ASA - taluni per motivi clinicamente documentati, ma tanti altri, anche se sani, a partire da risultati di studi discutibili o datati di prevenzione primaria, o estrapolati da setting di prevenzione secondaria - ha inteso

valutare efficacia e sicurezza dell'ASA nella prevenzione primaria di eventi CV in 19.114 soggetti di età >65 anni senza patologia CV. Rispetto ai trattati con placebo, a un follow-up mediano di 4,7 anni, la somministrazione di 100 mg/die di ASA non ha ridotto gli eventi CV gravi, mentre ha comportato aumento della mortalità per qualsiasi causa, in particolare i decessi per cancro. Ciò è sorprendente dato il ruolo stabilito dell'aspirina nella prevenzione di neoplasie.

Nel gennaio del 2019 è stata pubblicata su **JAMA** una metanalisi⁴ di 13 studi sull'impiego dell'ASA in prevenzione primaria, aggregando i suddetti tre del 2018¹⁻³ a 10 indagini svolte in tempi precedenti. Questi gli elementi principali della metanalisi:

Partecipanti senza patologia CV	164.225
Anni-partecipante di follow-up	1.050.511
Età mediana	62 anni (range 53-74)
Femmine	53%
Soggetti diabetici	19%
Rischio mediano di eventi CV primari al basale	10,2% (range 2,6-30,9%)
Endpoint primario composito	mortalità CV, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale
Endpoint primario emorragico:	qualsiasi forma di sanguinamento maggiore

Risultati

Endpoint primario composito	Riduzione significativa in trattati con ASA rispetto ai non trattati	Rispettivamente: 60,2 vs 65,2 per 10.000 anni-partecipante HR (rapporto di rischio): 0,89 (IC 95%: 0,84-0,94); riduzione del rischio assoluto: 0,41% (IC 95% 0,23%-0,59%); NNT = 241
Eventi emorragici maggiori	Aumento significativo in trattati con ASA rispetto ai non trattati	Rispettivamente: 23,1 vs 16,4 per 10.000 anni-partecipante HR (rapporto di rischio): 1,43 (IC 95%: 1,30-1,56); aumento del rischio assoluto: 0,47% (IC 95% 0,34%-0,62%); NNH = 210

La metanalisi non ha evidenziato un'attività dell'ASA di prevenzione del carcinoma del colon-retto, sebbene un follow-up prolungato negli studi precedenti avesse dimostrato questo effetto. La conclusione anche di questa indagine è che l'ASA in prevenzione primaria è in grado di produrre benefici CV, che però si associano ad un eccesso di rischio di sanguinamenti maggiori.

La raccomandazione più drastica che accompagna i tre grandi studi¹⁻³ e la metanalisi⁴ è che l'assunzione continuativa di ASA 100 mg/die in prevenzione primaria non trova alcuna ragione, anche nei soggetti con diabete mellito, e ciò per il fatto che il farmaco non migliora gli outcome CV rispetto ai trattati con placebo, o perché, se li migliora, il vantaggio appare negativamente controbilanciato da un eccesso di rischio emorragico.

Altre indicazioni appaiono invece più caute e prudenti. Così, le recenti linee guida di prevenzione dell'*American Heart Association/American College of Cardiology* suggeriscono che "*l'aspirina dovrebbe essere usata raramente di routine*" nella prevenzione primaria della patologia cardiovascolare, limitandola a pazienti selezionati ad alto rischio CV e basso rischio di sanguinamento⁵.

Più specificamente, i medici dovrebbero valutare gli effetti dell'uso dell'ASA in ciascun paziente, caso per caso, utilizzando la *evidence-based medicine* per guidare il processo decisionale. Quest'ultimo concetto è stato ripreso da **JAMA**, in un articolo in cui si afferma che "*la decisione di iniziare, continuare o interrompere l'aspirina in prevenzione primaria si deve imperniare su un incontro medico-paziente in cui discutere i possibili danni e i benefici del trattamento a livello individuale*"⁶.

Box 2. Approccio pratico alla terapia con ASA per la prevenzione primaria⁶

Processo decisionale condiviso per l'uso di ASA in prevenzione primaria della patologia CV

Fase 1. Valutazione del livello di comprensione di base del paziente e attivazione per coinvolgerlo nella discussione con semplici domande

Hai qualche conoscenza sull'uso dell'ASA nella prevenzione di eventi cardiovascolari come infarto e ictus?

Sei interessato a saperne di più, oggi, su questo argomento?

Fase 2. Revisione in merito a potenziali benefici e rischi

Benefici

- Riduzione mortalità CV
- Riduzione rischio infarto miocardico
- Riduzione evenienza di ictus
- Riduzione mortalità cancro coloretale

Rischi

- Emorragia intracranica
- Sanguinamento GI maggiore e minore
- Fastidio per sanguinamenti e lividi
- Aumento costi e visite di follow-up

Fase 3. Valutazione delle preferenze del paziente con semplici domande

- **Familiarità e preoccupazioni sulle condizioni che possono essere prevenute dall'ASA**

Quale è la tua esperienza su infarto, ictus e cancro?

Quanto sei preoccupato di sviluppare una di queste condizioni?

- **Familiarità e preoccupazioni sugli effetti avversi dell'ASA**

Qual è la tua esperienza su eccesso di sanguinamento?

Quanto sei preoccupato per il rischio di sanguinamento finché sei trattato con ASA?

Come ti senti in caso di lieve sanguinamento o in presenza di lividi come effetto collaterale?

Come ti senti, in generale, riguardo agli effetti collaterali dei farmaci?

- **Disponibilità a prendere un farmaco a lungo termine**

Come ti senti a continuare un trattamento con ASA ogni giorno per anni?

Considerazioni per pazienti non in trattamento con ASA a basso dosaggio

Considera l'inizio del trattamento	Discutere benefici e rischi	Non iniziare
Alto rischio CV (>15%)	Rischio CV intermedio (7,5%-15%)	Basso rischio CV (<7,5%)
Alto rischio CR coloretale		Alto rischio emorragico
Basso rischio emorragico		

Considerazioni per pazienti attualmente in trattamento con ASA a basso dosaggio

Valutare la continuazione	Discutere benefici e rischi	Considerare l'interruzione
Alto rischio CV (>10%)	Rischio CV intermedio (7,5%-15%)	Basso rischio CV (<7,5%)
Alto rischio CR coloretale		Durata breve dell'uso pregresso di ASA (<5 anni)
Durata maggiore dell'uso pregresso di ASA (>10 anni)		Alto rischio di sanguinamento

Lo schema riportato nel **Box 2** riassume le modalità di un approccio pratico alla prescrizione di ASA a basso dosaggio in prevenzione primaria⁶.

Secondo quanto riportato in **JAMA**, anche se non è stato rigorosamente valutato in studi clinici, il percorso comporta un processo decisionale pragmatico condiviso per:

- Valutare il livello di base del paziente per un'attivazione cosciente (**Fase 1**) al fine di consentire di personalizzare le informazioni

necessarie a soddisfare le esigenze del paziente.

- Educare alle condizioni chiave (**Fase 2**) per facilitare una conversazione specifica per il paziente. La stima del rischio CV e una revisione dei singoli fattori di tale rischio possono personalizzare e perfezionare il rischio.
- Accertare le preferenze personali del paziente (**Fase 3**) per determinare ciò che per lui conta di più.

- Avviare e continuare l'ASA in caso di una combinazione convincente di alto rischio CV, basso rischio di sanguinamento e preferenza del paziente per evitare eventi CV.
L'inizio della terapia potrebbe essere preso in considerazione per un rischio di CV a 10 anni >15%; la continuazione del trattamento per un rischio di patologia CV a 10 anni >10% e una durata più lunga dell'uso pregresso di ASA (>10 anni).
 - Un basso rischio di sanguinamento e una forte preferenza del paziente per evitare eventi CV possono portare a soglie di trattamento più basse. I pazienti più anziani (cioè di età >75 anni) richiedono ulteriori precauzioni.
 - Interrompere l'ASA per uno dei seguenti motivi: basso rischio CV (a 10 anni <5%), alto rischio di sanguinamento o chiare preferenze per evitare sanguinamenti.
 - Utilizzare un approccio globale, comprese le strategie farmacologiche e comportamentali, per aumentare l'ampiezza e l'efficacia della prevenzione primaria della patologia CV (**Box 3**).
- In conclusione, i medici non dovrebbero abbandonare l'ASA nella prevenzione primaria né usarla senza la piena considerazione dei possibili danni. La prescrizione selettiva del farmaco in combinazione con altri prodotti e la promozione delle modifiche del comportamento sanitario formano un approccio integrale alla prevenzione.**

Box 3- Strategia globale per la prevenzione di malattie CV

Modifica dello stile di vita

- Aumentare l'attività fisica tra cui esercizi aerobici di forza e di base
- Adottare pratiche dietetiche salutari per il cuore
- Smettere di fumare ed evitare il fumo passivo
- Ridurre lo stress
- Migliorare la quantità e la qualità del sonno
- Ridurre il consumo di alcol

Gestione dei farmaci e delle malattie croniche

- Farmaci antipertensivi per ottimizzare la pressione arteriosa
- Terapie ipolipemizzanti (statine) per ridurre il colesterolo LDL
- Ricorso a sostituzione della nicotina e altro per smettere di fumare
- Trattamento delle condizioni di salute mentale per facilitare il cambiamento dello stile di vita
- ASA a basso dosaggio

Riferimenti Bibliografici

1. Gaziano J et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1036-46
2. ASCEND Study Collaborative Group Bowman L et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529-39
3. McNeil JJ et al. for the ASPREE Investigator Group Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018; 379:1499-1508
4. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events. A systematic review and meta-analysis *JAMA*. 2019;321:277-287.
5. Arnett DK et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published online March 17, 2019]. *J Am Coll Cardiol*. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.010
6. Chiang KF et al. A practical approach to low-dose aspirin for primary prevention. *JAMA*. 2019;322:301-302. doi:10.1001/jama.2019.8388

PROFILASSI DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO NEL PAZIENTE ONCOLOGICO AMBULATORIALE: NUOVE SPERANZE E NUOVE SFIDE

GALLO U¹, TINJALA DD², MISCIO M², LISSANDRI D¹, BARBAR S³, SCARANO L³

¹ Farmacista - UOC Assistenza Farmaceutica Ulss 6 Euganea

² Farmacista - SSFO Milano

³ Internista - UOC Medicina, Ospedale di Cittadella

ABSTRACT

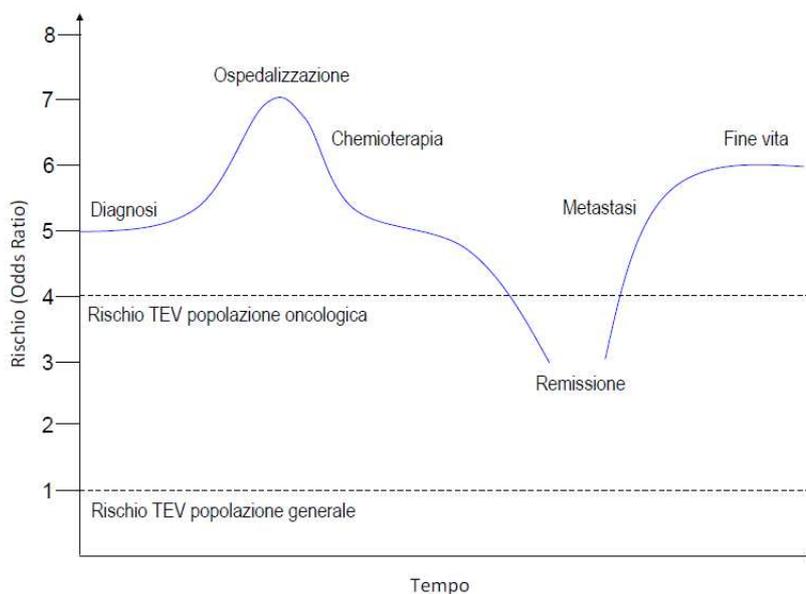
Il tromboembolismo venoso (TEV) rappresenta la seconda causa di morte nella popolazione oncologica, dopo il cancro stesso. Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) hanno rappresentato in questi anni lo standard di riferimento per la profilassi e la terapia della malattia tromboembolica in questa particolare categoria di pazienti. Il presente articolo, attraverso uno schema di "Domanda & Risposta", si propone di sintetizzare le nuove evidenze disponibili in merito al potenziale ruolo svolto degli anticoagulanti diretti nella prevenzione primaria e secondaria del TEV nel paziente neoplastico alla luce dei recenti studi pubblicati.

INTRODUZIONE

"Je suis perdu, une phlébite qui vient de se déclarer cette nuit ne me laisse plus aucun doute sur la nature de mon mal". Con queste parole, nel 1867, il medico francese Armand Trousseau intravedeva nella comparsa di una flebite la vera natura del suo male (carcinoma gastrico) che lo avrebbe portato in breve tempo alla morte. Fu proprio lui che, qualche anno prima, scoprì la correlazione tra cancro e trombosi ricorrenti (c.d. "segno di malignità di Trousseau").

Oggi è ampiamente noto che, in corso di patologia oncologica, **la manifestazione di un episodio tromboembolico** interessa circa il 20-30% dei pazienti e **rappresenta la seconda causa di morte dopo il cancro stesso**.^{1,2} Studi epidemiologici rilevano che, rispetto ai soggetti non oncologici, i pazienti con cancro presentano un rischio di TEV 4-7 volte superiore sulla base dell'evoluzione della malattia (**Figura 1**).^{3,4}

Figura 1. Variazione del rischio tromboembolico nel paziente oncologico⁴



Nonostante sia ormai acclarata l'associazione tra cancro e TEV, i meccanismi sottostanti non sono ad oggi completamente chiariti a causa della multiforme etiologia degli eventi in grado di

scatenare la manifestazione della malattia tromboembolica in questa particolare popolazione di pazienti (**Box 1**).⁵

Box 1. Fattori di rischio e meccanismi associati allo sviluppo di eventi trombotici nel paziente oncologico⁵

Rispetto ad un soggetto normale, il paziente neoplastico è predisposto a manifestare un maggior numero di eventi tromboembolici (trombosi venosa profonda, TVP) o cardioembolici (infarto, ictus) a causa della presenza di uno stato di ipercoagulabilità correlato ai seguenti fattori associati alla cosiddetta “*triade di Virchow*”:

1. **Stasi ematica:** generalmente dovuta all’immobilizzazione prolungata e/o alla presenza di masse tumorali che possono causare una compressione venosa.
2. **Danno endoteliale:** nel paziente oncologico, la presenza dei seguenti fattori può contribuire alla comparsa di uno screezio endoteliale:
 - impiego di alcuni chemioterapici quali derivati del platino (es. cis-Pt), inibitori del fattore di crescita endoteliale (i-VEGF), inibitori della tirosin-kinasi (i-TK), lenalidomide e tamoxifene;
 - posizionamento di un catetere venoso centrale (CVC).
3. **Attivazione piastrinica:** associata alla produzione di specifici fattori pro-aggreganti da parte delle cellule tumorali (es. trombina, podoplanina, fattore tissutale).

Il trattamento anticoagulante, per la presenza di un evento tromboembolico, influisce significativamente sulla qualità di vita del paziente oncologico in quanto può causare la sospensione o il ritardo delle cure chemioterapiche ed esporre il paziente a un aumentato rischio di sanguinamento.⁶

Per numerosi anni le eparine a basso peso molecolare (EBPM) hanno rappresentato la terapia standard nel trattamento e nella prevenzione del TEV nel paziente oncologico ad elevato rischio. Recenti studi clinici hanno evidenziato che anche gli anticoagulanti diretti orali (DOAC) possono rivestire un ruolo sia in prevenzione primaria sia secondaria del TEV nel paziente neoplastico, introducendo così nuove variabili legate all’adeguata selezione dei pazienti da sottoporre a profilassi, alla corretta durata della terapia e all’aderenza alla stessa.

PROFILASSI DEL TEV NEL PAZIENTE ONCOLOGICO DA SOTTOPORRE A INTERVENTO CHIRURGICO: QUALI PAZIENTI TRATTARE, CON QUALI FARMACI E PER QUANTO TEMPO?

Una recente metanalisi di 39 studi ha confrontato l’utilità di una profilassi anticoagulante farmacologica perioperatoria rispetto a una profilassi meccanica o a nessun trattamento in pazienti oncologici. L’analisi dei dati evidenzia una riduzione del 50% di trombosi venosa profonda (TVP) nei soggetti sottoposti a dosaggi profilattici di EBPM e un accettabile incremento del rischio di sanguinamento.⁷ I risultati di alcune metanalisi hanno evidenziato, nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica addominale-pelvica, una riduzione del 50% del rischio di TVP quando la profilassi antitrombotica con EBPM veniva estesa per un periodo di 2-6 settimane rispetto la durata convenzionale (< 2 settimane).⁸

Ad oggi, non esistono evidenze sull’impiego dei DOAC nella profilassi chirurgica dei pazienti neoplastici. È in corso uno studio di fase 2 che si propone di valutare l’efficacia di apixaban 2,5 mg b.i.d. (vs enoxaparina 4000 UI/die) in donne sottoposte a chirurgia pelvica oncologica i cui dati dovrebbero essere di prossima pubblicazione (N° registrazione: NCT02366871).⁹

Alla luce delle evidenze sopra esposte, **la profilassi con EBPM è raccomandata per almeno 4 settimane nella maggior parte dei pazienti oncologici sottoposti a chirurgia addominale o pelvica.**

PROFILASSI DEL TEV NEL PAZIENTE ONCOLOGICO AMBULATORIALE: QUALI PAZIENTI TRATTARE, CON QUALI FARMACI E PER QUANTO TEMPO?

Mentre la tromboprofilassi viene raccomandata con sistematicità per i pazienti neoplastici sottoposti ad intervento chirurgico, il suo ruolo in pazienti ambulatoriali candidati alla chemioterapia è meno definito. Le (modeste) evidenze disponibili suggeriscono che la profilassi con **EBPM** riduce di circa il 50% il rischio di TEV rispetto al placebo [RR=0,54; IC_{95%} 0,38-0,75] con un profilo emorragico accettabile [RR di emorragia maggiore=1,44; IC_{95%} 0,98 - 2,11].^{10,11} Considerata comunque la bassa incidenza di TEV nel gruppo placebo e l’elevato numero di pazienti potenzialmente candidabili a trattamento con eparine (NNT=40-50), **le più autorevoli linee guida non raccomandano in questa tipologia di pazienti una profilassi estensiva.**¹²

Allo scopo di individuare con maggior accuratezza il paziente oncologico ambulatoriale da sottoporre a profilassi antitrombotica, nel corso degli anni sono stati sviluppati numerosi modelli predittivi. Attualmente, lo **score Khorana** rappresenta uno degli algoritmi validati e maggiormente utilizzati. Questo strumento consente di stratificare i pazienti

in tre diverse classi di rischio di TEV, sulla base di cinque parametri clinici valutati pre-chemioterapia (sito della neoplasia, conta piastrinica, livelli di

emoglobina, conta leucocitaria e indice di massa corporea) (Tabella 1).¹³

Tabella 1. Valutazione del rischio TEV nel paziente oncologico ambulatoriale: lo "score Khorana"¹³

Fattore di rischio	Punteggio
Sede della neoplasia: stomaco, pancreas	2
Sede della neoplasia: polmone, linfoma, neoplasie ginecologiche, vescica, testicolo	1
Conta piastrinica pre-chemioterapia $\geq 350.000/\text{mm}^3$	1
Emoglobina $< 10\text{g/dL}$ o uso di epoetine	1
Conta leucocitaria pre-chemioterapia $> 11.000/\text{mm}^3$	1
Indice di massa corporea $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

Totale : 0 punti: rischio basso (~ 0,5%) | 1-2 punti: rischio intermedio (~ 2%) | ≥ 3 punti: rischio alto (~ 7%)

Ad oggi **non vi sono evidenze per raccomandare una precisa durata della profilassi con EBPM nei pazienti a rischio elevato di TEV** e, pertanto, si ritiene ragionevole suggerire in questi soggetti una **periodica revisione** del rischio attraverso lo score Khorana.

Alcuni studi si sono proposti di valutare il possibile ruolo di una profilassi continuativa con **anti-vitamina K** (warfarin, acenocumarolo) allo scopo di verificare se questa fosse in grado di aumentare la sopravvivenza. L'analisi dei dati ha evidenziato che l'uso degli AVK **non modifica la mortalità** a 1, 2 e 5

anni in questa popolazione. Inoltre, la riduzione osservata degli eventi tromboembolici [RR = 0,15; IC_{95%} 0,02-1,20] è **inficiata dall'eccesso di sanguinamenti maggiori** [RR=4,24; IC_{95%} 1,86-9,65].¹⁴

Recentemente sono stati pubblicati due "studi gemelli" (AVERT e CASSINI) che si sono proposti di studiare il profilo rischio/beneficio della profilassi con **DOAC** in pazienti oncologici ambulatoriali candidabili a chemioterapia e con un profilo di rischio TEV moderato/elevato (Tabella 2).

Tabella 2. Caratteristiche degli studi AVERT e CASSINI^{15,16}

Studio (anno pubblicazione)	CASSINI trial (2019)				AVERT trial (2019)			
	N° pazienti arruolati	841				563		
Criteri di inclusione	Pazienti oncologici ambulatoriali con score Khorana ≥ 2 che hanno iniziato un trattamento chemioterapico				Pazienti oncologici ambulatoriali con score Khorana ≥ 2 che hanno iniziato un trattamento chemioterapico			
Criteri di esclusione	Pazienti con tumore primitivo o metastasi a livello cerebrale; soggetti con elevato rischio di sanguinamento				Pazienti con carcinoma basocellulare o squamoso, leucemia acuta o tumori mieloproliferativi; soggetti con elevato rischio di sanguinamento			
Durata dello studio	6 mesi				6 mesi			
Trattamento	Rivaroxaban 10 mg/die	Placebo	HR (IC _{95%}) ¹	NNT (o NNH) ²	Apixaban 2,5 mg b.i.d.	Placebo	HR (IC _{95%}) ¹	NNT (o NNH) ²
Comparsa TEV ³	6%	8%	0,66 (0,40-1,09)	35	4%	10%	0,41 (0,26-0,65)	15
Sanguinamenti maggiori	2%	1%	1,96 (5,59-6,49)	100	3%	2%	1,89 (0,39-9,24)	41
Altri sanguinamenti	3%	2%	1,34 (0,54-3,32)	125	7%	5%	1,28 (0,89 - 1,84)	100
Mortalità	20%	24%	0,83 (0,62-1,11)	-	12%	10%	1,29 (0,98-1,71)	-

1) HR = hazard ratio

2) NNT = number needed to treat; NNH = number needed to harm

3) TEV (sintomatico/asintomatico) + mortalità associata a TEV (analisi intention to treat, ITT)

4) Sanguinamenti non maggiori ma clinicamente rilevanti

Studio AVERT: trial clinico in doppio cieco controllato che ha randomizzato 563 pazienti candidati a chemioterapia e con score Khorana ≥ 2 a ricevere **apixaban 2,5 mg b.i.d.** o placebo per una durata di **6 mesi**, prescindendo dalla durata della chemioterapia stessa. In realtà, a causa del tasso di abbandono del 36% nel braccio apixaban e del 40% in quello placebo, il trattamento è stato interrotto precocemente in molti pazienti, cosicché la durata mediana della profilassi è stata di circa 5 mesi (157 giorni; IQR=78-168). Al termine del follow-up, l'end-point primario combinato di efficacia (TVP ed EP asintomatiche o accidentali, EP sintomatica o accidentale e mortalità attribuibile ad EP) è risultato favorevole per l'apixaban, capace di ridurre di oltre il 60% la frequenza di eventi rispetto al placebo [HR=0,41; IC_{95%} 0,26-0,65; p<0,001] a fronte di un significativo incremento del rischio emorragico [HR=2,00; IC_{95%} 1,01-3,95; p=0,046] che, tuttavia, non si confermava quando l'analisi veniva limitata al periodo effettivo di trattamento. La mortalità complessiva è stata simile tra i due gruppi con una lieve eccedenza (non significativa) tra i pazienti randomizzati ad apixaban (12,2% vs 9,8%).¹⁵

Studio CASSINI: questo trial in doppio cieco ha arruolato 841 pazienti oncologici ambulatoriali con score Khorana ≥ 2 al trattamento con **rivaroxaban 10 mg/die** o con placebo per **6 mesi**. L'end-point primario di efficacia misurato alla conclusione dei 180 giorni, indipendentemente dall'effettivo periodo di trattamento (analisi *intention to treat*, ITT), è stato una combinazione di EP, TVP prossimale sintomatica/asintomatica, TVP sintomatica distale o degli arti superiori e morte potenzialmente attribuibile a EP. L'end-point secondario è invece rappresentato dalla medesima combinazione riferita però all'effettiva durata della terapia anticoagulante. Analogamente allo studio AVERT, nel CASSINI la durata media del trattamento è risultata più bassa dei 6 mesi prefissati (4,3 mesi) a causa del considerevole tasso di abbandono osservato sia nel braccio del rivaroxaban (43,7) che del placebo (50,2%).

La comparsa di emorragie maggiori ha rappresentato invece il principale obiettivo di sicurezza. Alla conclusione dei 180 giorni di follow-up, l'end-point primario di efficacia non è risultato statisticamente significativo nei due gruppi di trattamento. In particolare, la comparsa di eventi tromboembolici è stata osservata in 25/420 (6,0%) dei soggetti randomizzati a rivaroxaban e in 37/241 (8,8%) di quelli assegnati a placebo [HR=0,66; IC_{95%} 0,40-1,09; p=0,10]. L'analisi dei dati, riferita invece alla durata effettiva del trattamento, è risultata

significativa a favore dei pazienti in trattamento attivo [2,6% vs 6,4% (HR=0,40; IC_{95%} 0,20-0,80)]. Gli eventi emorragici maggiori sono stati registrati in proporzione simile nei due gruppi, rispettivamente nel 2% del gruppo rivaroxaban e nell'1% di quello assegnato al placebo [HR=1,96; IC_{95%} 0,59-6,49]. Anche per quanto concerne la mortalità per ogni causa, non è stata osservata nessuna differenza tra i due gruppi al termine del periodo di osservazione (20% rivaroxaban vs 24% placebo).¹⁶

PROFILASSI SECONDARIA DEL TEV (CANCER ASSOCIATED THROMBOSIS, CAT): QUALI FARMACI UTILIZZARE E PER QUANTO TEMPO?

Rispetto ai soggetti con TEV senza neoplasia, i pazienti oncologici con *cancer associated thrombosis* (CAT) presentano un **rischio tre volte superiore di ricorrenza di TEV** e una **frequenza doppia di sanguinamenti maggiori**.¹⁷ Sulla base di questi dati, nel corso degli anni, diversi studi si sono proposti di valutare il tipo e la durata di trattamento anticoagulante ottimale per la prevenzione delle recidive. Nella **Tabella 3**, sono riassunti i risultati dei principali studi pubblicati sia per gli anticoagulanti parenterali sia per quelli orali nella prevenzione delle recidive del CAT.

Lo **studio CLOT** è stato il primo trial che ha dimostrato la superiorità delle EBPM nei confronti degli anticoagulanti cumarinici. Nel follow-up a 6 mesi, dalteparina (200 UI/Kg/die), rispetto alla terapia con AVK, ha ridotto la ricorrenza di TEV (HR=0,48; IC_{95%} 0,30-0,77; p=0,002) con un buon profilo di sicurezza HR per sanguinamento maggiore=0,27; IC_{95%} 0,27-1,38; p=0,27).¹⁸ Tali risultati sono stati confermati dallo **studio CATCH** che ha confrontato tinzaparina (175 UI/kg/die) con warfarin (HR=0,65; IC_{95%} 0,41-1,03; p=0,07).¹⁹

Due studi prospettici hanno invece valutato il profilo di efficacia e sicurezza delle EBPM somministrate per 12 mesi nella prevenzione secondaria del CAT. Entrambi gli studi suggeriscono che, nei pazienti neoplastici con CAT, la durata di trattamento *"extended"* presenta complessivamente un profilo rischio/beneficio accettabile. Nello specifico, lo **studio Daltecan** ha registrato un'incidenza di recidiva di TEV pari al 5,7% nel primo mese, del 3,4% nel 2° - 6° mese e del 4,1% nei sei mesi successivi. La frequenza di sanguinamenti maggiori è stata del 3,6% nel primo mese e rispettivamente dell'1,1% e 0,7% nel 2° - 6° mese e nel 7°-12° mese.²⁰ Tali risultati sono stati confermati dallo **studio TiCAT**, che ha valutato l'impiego per un anno di tinzaparina.²¹

Tabella 2. Caratteristiche degli studi AVERT e CASSINI^{15,16}

Studio (anno pubblicazione) →	CASSINI trial (2019)				AVERT trial (2019)			
N° pazienti arruolati	841				563			
Criteri di inclusione	Pazienti oncologici ambulatoriali con score Khorana ≥ 2 che hanno iniziato un trattamento chemioterapico				Pazienti oncologici ambulatoriali con score Khorana ≥ 2 che hanno iniziato un trattamento chemioterapico			
Criteri di esclusione	Pazienti con tumore primitivo o metastasi a livello cerebrale; soggetti con elevato rischio di sanguinamento				Pazienti con carcinoma basocellulare o squamoso, leucemia acuta o tumori mieloproliferativi; soggetti con elevato rischio di sanguinamento			
Durata dello studio	6 mesi				6 mesi			
Trattamento	Rivaroxaban 10 mg/die	Placebo	HR (IC _{95%}) ¹	NNT (o NNH) ²	Apixaban 2,5 mg b.i.d.	Placebo	HR (IC _{95%}) ¹	NNT (o NNH) ²
Comparsa TEV ³	6%	8%	0,66 (0,40-1,09)	35	4%	10%	0,41 (0,26-0,65)	15
Sanguinamenti maggiori	2%	1%	1,96 (5,59-6,49)	100	3%	2%	1,89 (0,39-9,24)	41
Altri sanguinamenti ⁴	3%	2%	1,34 (0,54-3,32)	125	7%	5%	1,28 (0,89-1,84)	100
Mortalità	20%	24%	0,83 (0,62-1,11)	-	12%	10%	1,29 (0,98-1,71)	-

5) HR = hazard ratio

6) NNT = number needed to treat; NNH = number needed to harm

7) TEV (sintomatico/asintomatico) + mortalità associata a TEV (analisi intention to treat, ITT)

8) Sanguinamenti non maggiori ma clinicamente rilevanti

Tabella 3. Principali studi che hanno valutato l'uso di EBPM o DOAC nel trattamento del TEV nel paziente oncologico¹⁸⁻²⁵

Studio (anno pubblicazione)	Studi con EBPM								Studi con DOAC					
	CLOT (2003)			CATCH (2015)			Daltec an (2015) ¹	TiCAT (2017) ₁	Hokusai VTE Cancer (2018)			Select-D (2018)		
N° pazienti arruolati	676			900			334	247	1.046			406		
Durata dello studio	6 mesi			6 mesi			12 mesi	12 mesi	12 mesi			6 mesi		
Trattamento	Dalte ²	AVK	HR (IC _{95%})	Tinza ³	Warfa rin	HR (IC _{95%})	Dalte ²	Tinza ³	Edox a ⁴	Dalt e ²	HR (IC _{95%})	Rivarox a ⁵	Dalt e ²	HR (IC _{95%})
Ricorrenza TEV	8%	16%	0,48 (0,30-0,77)	7%	10%	0,65 (0,41-,03)	9%	6%	8%	11%	0,97 (0,70 -1,36)	4%	11%	0,43 (0,19-0,99)
Sanguinamenti maggiori	6%	4%	0,27 (0,27-,38)	3%	2%	0,89 (0,40-1,99)	8%	6%	7%	4%	1,77 (1,03-3,04)	6%	4%	1,83 (0,68-4,96)
Mortalità	61%	58%	1,60 (0,84-,60)	33%	31%	1,08 (0,85-1,36)	34%	25%	39%	37%	1,12 (0,92-1,37)	75%	70%	1,23 (0,69-2,21)

(1) Daltecan e TiCAT sono studi randomizzati prospettici

(2) Dalteparina: 200 UI/kg/die per il 1° mese seguito da 150 UI/Kg/die per i mesi successivi

(3) Tinzaparina: 175 UI/Kg/die

(4) Edoxaban: 60 mg/die

(5) Rivaroxaban: 15 mg b.i.d. per le prime tre settimane seguito da 20 mg/die per i mesi successivi

Alla luce dei suindicati studi, le EBPM hanno rappresentato per lungo tempo il trattamento di elezione per la prevenzione delle recidive tromboemboliche in campo oncologico. Purtroppo, l'impiego di questi farmaci nella pratica clinica è inficiato dalla necessità di una somministrazione sottocutanea che, inevitabilmente, si ripercuote sull'aderenza, senza sottovalutare i costi associati alla terapia.^{22,23}

I **DOAC** sono attualmente utilizzati come opzione terapeutica nel trattamento del TEV in pazienti non oncologici in alternativa agli AVK. Gli studi registrativi disegnati a questo scopo (RE-COVER I/II per dabigatran, EINSTEIN-PE/DVT per rivaroxaban, AMPLIFY per apixaban e HOKUSAI per edoxaban) hanno registrato una non inferiorità dei DOAC rispetto agli AVK, sia in termini di recidiva di TEV che di sanguinamenti maggiori. Tuttavia, è doveroso precisare che in tali studi i pazienti con anamnesi di cancro attivo o pregresso erano poco rappresentati (3 - 9%) e che gli stessi avevano caratteristiche estremamente eterogenee a riguardo dello stadio di malattia e del trattamento chemioterapico. Due studi recentemente pubblicati hanno affrontato la problematica, valutando il profilo di efficacia e sicurezza di alcuni DOAC in questa particolare categoria di pazienti.

Lo **studio Hokusai VTE Cancer**, condotto in oltre 1.000 pazienti con CAT, ha confrontato edoxaban (60 mg/die) vs dalteparina (200 UI/Kg/die per un mese seguiti da 150 UI/Kg/die). Al termine del follow-up di 12 mesi, le recidive di TEV sono risultate uguali nei due bracci di trattamento (HR=0,97; IC_{95%} 0,70- 1,36; p=0,006 per non inferiorità), mentre i sanguinamenti maggiori sono risultati più frequenti nel gruppo trattato con edoxaban (HR=1,77; IC_{95%} 1,03-3,04; p=0,04). Un'analisi post-hoc ha evidenziato che i sanguinamenti maggiori osservati nel gruppo in

trattamento con edoxaban erano stati registrati soprattutto in soggetti affetti da neoplasie gastrointestinali (12,5% vs 3,6%, HR=4,0; IC_{95%} 1,5-10,6; p=0,005).²⁴

Lo studio **SELECT-D** ha randomizzato 406 pazienti con CAT al trattamento con rivaroxaban (15 mg b.i.d per 3 settimane seguiti da 20 mg/die) o dalteparina (200 UI/Kg/die per un mese seguiti da 150 UI/Kg/die). Al termine del periodo di osservazione di 6 mesi, l'incidenza di una recidiva di TEV è risultata essere significativamente più bassa nei pazienti trattati con rivaroxaban rispetto al gruppo di controllo (HR=0,43; IC_{95%} 0,19-0,99).

Nessuna differenza è stata invece osservata per quanto riguarda i sanguinamenti maggiori (HR=1,83; IC_{95%} 0,68-4,96) anche se, analogamente al precedente studio, è stata registrata una maggior tendenza emorragica nel gruppo DOAC nei soggetti con cancro gastroesofageo (36% vs 11%). Da notare che, in entrambi gli studi, la popolazione in analisi presentava una malattia metastatica al momento dell'arruolamento (53% e 58%, rispettivamente) e almeno i due terzi era in chemioterapia (72% e 70%, rispettivamente).²⁵

Le più recenti **linee guida NCNN e SSC-ISTH (2018)** raccomandano edoxaban e rivaroxaban come prima scelta nella prevenzione secondaria del CAT, suggerendo le EBPM come una valida alternativa, specie nei pazienti con neoplasia gastrointestinale.^{26,27} Tali raccomandazioni potrebbero subire ulteriori aggiornamenti a seguito dei risultati degli studi in corso (**Tabella 4**). In particolare, gli studi **CASTA-DIVA** (rivaroxaban vs dalteparina) e **CARAVAGGIO** (DOAC vs AVK) sono terminati e si è in attesa della pubblicazione dei risultati mentre gli studi **CONKO-011** (rivaroxaban vs EBPM) e **CANVAS** (DOAC vs AVK) sono ancora in corso.

Tabella 4. Studi clinici in corso nella prevenzione secondaria del TEV in pazienti oncologici

Studio →	CONKO-011	CASTA-DIVA	CARAVAGGIO	CANVAS
N° registrazione	NCT02583191	NCT02746185	NCT03045406	NCT02744092
N° pazienti	450	159	1.168	940
Tipo studio	Fase III (aperto)	Fase III (cieco)	Fase III (aperto)	Fase III (aperto)
Trattamento	Rivaroxaban vs EBPM	Rivaroxaban vs dalteparina	Apixaban vs dalteparina	DOAC vs AVK
Durata	3-6 mesi	3 mesi	6 mesi	6 mesi
Stato	In corso (concl. dic. 2019)	Completato (in attesa risultati)	Completato (in attesa risultati)	In corso (concl. ago 2020)

IL PARADOSSO DELLA SCELTA

Le evidenze disponibili, per quanto riguarda la **scelta dell'anticoagulante**, inseriscono i DOAC come valida opzione terapeutica nella prevenzione primaria e secondaria del TEV in ambito oncologico.

Uno dei vantaggi dei DOAC è la somministrazione orale che dovrebbe (teoricamente) facilitare l'aderenza al trattamento rispetto alle EBPM. Occorre tener presente che entrambe queste opzioni terapeutiche presentano delle controindicazioni assolute nei pazienti con grave insufficienza renale. Un'altra considerazione riguarda l'aumentato rischio di **sanguinamento gastrointestinale** osservato in corso di terapia con i DOAC. Tale effetto, sembra essere correlato ad un'azione diretta dei DOAC in quanto questi farmaci sono assorbiti in maniera incompleta e possono esercitare un'azione diretta sulla mucosa gastrointestinale.²⁸ Gli studi sinora condotti evidenziano che il rischio è particolarmente più elevato nei soggetti con neoplasie gastro-esofagee o intestinali.

Da non sottovalutare, inoltre, le potenziali **interazioni farmacologiche dei DOAC**. Infatti, numerosi farmaci antitumorali, in qualità di inibitori o induttori della P-glicoproteina e/o del sistema citocromiale, possono determinare interazioni clinicamente rilevanti con i DOAC. A titolo di esempio gli antimetaboliti (es. alcaloidi della Vinca e taxani), inibitori della tirosin-kinasi (es. imatinib, dasatinib, nilotinib, lapatinib, sunitinib, verumafenib) e alcuni immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus, desametasone) possono interagire significativamente con il sistema citocromiale (in particolare del CYP3A4) e/o con la glicoproteina-P. In particolare, gli inibitori della glicoproteina-P e/o del CYP3A4 sono potenzialmente in grado di aumentare la biodisponibilità dei DOAC determinando così un incremento del rischio emorragico. Viceversa, gli induttori della glicoproteina-P o del sistema dei citocromi possono ridurre la biodisponibilità dei DOAC con conseguente aumento del rischio tromboembolico.²⁹

Allo stato attuale, a differenza dei pazienti oncologici ospedalizzati, per i pazienti ambulatoriali risulta difficile stabilire la durata ideale della profilassi antitrombotica. È necessaria pertanto una valutazione dinamica del rischio TEV (score Khorana) rispetto a quello emorragico. Nella prevenzione secondaria del CAT, sulla base delle attuali conoscenze, il trattamento anticoagulante di 3 mesi va rivalutato periodicamente per una sua estensione (6-12 mesi o più) nei pazienti che presentano un alto rischio di recidiva o una neoplasia ancora attiva.

MODALITÀ DI PRESCRIZIONE DEGLI ANTICOAGULANTI NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

Di seguito sono riportate le modalità per la corretta prescrizione ed erogazione degli anticoagulanti nei pazienti oncologici.

4. **Eparine a basso peso molecolare (EBPM):** l'uso off-label delle EBPM (ma non del fondaparinux) nella profilassi del TEV nel paziente oncologico è regolamentato dalla Legge 648/96, sulla base delle valutazioni espresse dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). In particolare, le EBPM sono rimborsate:
 - nella profilassi a lungo termine del TEV nel paziente oncologico ambulatoriale a rischio elevato (KHORANA > 3) su indicazione di specialista oncologo o ematologo;
 - nella profilassi della TVP in pazienti a rischio affetti da mieloma multiplo, sulla base del giudizio clinico individuale.In entrambi i casi le EBPM possono essere prescritte previa raccolta del **consenso informato** da parte del paziente e solo con **dispensazione diretta** da parte della struttura pubblica. Attualmente, nella Regione Veneto, l'EBPM più economicamente vantaggiosa per il SSN è l'enoxaparina biosimilare Inhixa®.
5. **Anticoagulanti orali diretti (DOAC):** questi farmaci sono rimborsati **solo nel trattamento del TEV** su Piano Terapeutico redatto da un Centro autorizzato. I DOAC non sono, ad oggi, rimborsati nella profilassi primaria del tromboembolismo nel paziente oncologico ambulatoriale.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*, 2013; 122:1712-23.
2. Khorana AA, Francis CW, Culakova E et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*, 2007;5:632-4.
3. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S et al. Malignancies, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *JAMA*, 2005;293:715-22.
4. Gary H, Lyman MD. Venous thromboembolism in the patient with cancer. *Cancer*, 2011;117:1334-49.
5. Razak NBA, Jones G, Bhandari M et al. Cancer-associated thrombosis: an overview of mechanism, risk factors and treatment. *Cancers*, 2018; 10:380; doi:10.3390/cancers10100380.
6. Mandala M, Clerici M, Corradino I et al. Incidence, risk factors and clinical implications of venous thromboembolism in cancer patients treated within the context of phase I studies: the "SENDO Experience". *Ann Oncol*, 2012; 23(6):1416-21.
7. Guo Q, Huang B, Zhao J et al. Perioperative pharmacological thromboprophylaxis in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*, 2016; 23:1422-30.
8. Fagarasanu A, Alotaibi GS, Hrimiuc R et al. Role of extended thromboprophylaxis after abdominal and pelvic surgery in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*, 2016;23:1422-30.
9. Oral apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in women with suspected pelvic malignancy (NCT02366871). Disponibile al sito: clinicaltrials.gov (accesso verificato il 14.06.2019).
10. Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; Issue 12. Art. No.: CD008500. DOI: 10.1002/14651858.CD008500.pub4.
11. Schünemann H, Ventresca M, Crowther M et al. An individual participant data meta-analysis of 13 randomized trials to evaluate the impact of prophylactic use of heparin in oncological patients. *Blood*, 2017; 130:626.
12. Khan SR, Lim W, Dunn AS. Prevention of VTE in nonsurgical patients. *Chest*, 2012; 141(2):e195S-e226S.
13. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*, 2008; 111(10):4902-7.
14. Akl EA, Kahale L, Terrenato I et al. Oral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014; 4(6):CD006466.
15. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*, 2019; 380:711-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1814468.
16. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med*, 2019; 380:720-8. DOI: 10.1056/NEJMoa1846630.
17. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complication during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*, 2002; 100:3484-88.
18. Lee AYY, Levine MN, Baker R et al. Low-molecular-weight heparin versus coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*, 2003; 349(2):146-53.
19. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer. A randomized clinical trial. *JAMA*, 2015; 314(7):677-86.
20. Francis CW, Kessler CN, Goldhaber SZ et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN study. *J Thromb Haemost*, 2015; 13:1028-35.
21. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. *Thromb Res*, 2017; 157:90-96.
22. van der Wall SJ, Klok FA, den Exter PL, et al. Continuation of low-molecular-weight heparin treatment for cancer-related venous thromboembolism: a prospective cohort study in daily clinical practice. *J Thromb Haemost*, 2017; 15:74-9.
23. Khorana AA, McCrae KR, Milentijevic D, et al. Current practice patterns and patient persistence with anticoagulant treatments for cancer-associated thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost*, 2017; 1:14-22.
24. Raskob GE, van Es N, Verhamme P et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2018; 378:615-24.
25. Young AM, Marshall A, Thirwall J et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*, 2018; 36(20):2017-23.
26. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D et al. NCCN Guidelines Insights. Cancer-associated venous thromboembolic Disease (v. 2.2018). *J Natl Comp Canc Netw*, 2018; 16(11):1289-1303.
27. Khorana AA, Noble S, Lee YY et al. Role of direct anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from SSC of the ISTH. *J Thromb and Haemost*, 2018. DOI: 10.1111/jth.14219.
28. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist*, 2014; 19:82-93.
29. Desai J, Kolb JM, Weitz JI et al. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost*, 2013; 110:205-12.

DIVERGENZE NELLA GESTIONE DEL DIABETE

Alessandro Battaglia.

MMG Verona

Una metanalisi del 2018¹ prodotta da un gruppo di diabetologi italiani ha riaperto la questione sul modello di cure più appropriato per la gestione del diabete. In Italia questi pazienti vengono prevalentemente affidati alle cure dei medici di famiglia in collaborazione e in compresenza (quando richiesto) dei centri antidiabete ospedalieri (CAD).

Questa revisione¹ aveva reclutato tre studi osservazionali italiani eseguiti negli ultimi 30 anni in cui la mortalità dei pazienti seguiti dal CAD era stata confrontata quella dei pazienti seguiti dai Curanti. Il risultato della metanalisi dimostra nei pazienti seguiti dai CAD un abbassamento significativo di mortalità pari al 19% [HR=0.81 (0.69-0.95)] che gli autori attribuiscono ad una maggior disponibilità di risorse tecnologiche e logistiche e ad un follow-up più accurato rispetto a quanto consentito nel primo livello di assistenza.

Tabella 1: alcune caratteristiche degli studi i trial inclusi nella metanalisi

Studi considerati nella metanalisi ¹	N° paz (anno)	Follow-up	pazienti		Età media		Sesso (% maschi)		% insulina		mortalità	
			DC	No	DC	No	DC	No	DC	No	DC	No
Zoppini 1999	1986	10	4.047	3.101	67	67	47	47	8	4	1.564	1.332
Bruno 2005	1991	11	1.097	316	68	72	44	42	19	11	502	180
Baviera 2017	2012	1	80.692	102.594	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2.016	4.059

DC: Centro antidiabetico

In studi non randomizzati come quelli reclutati dalla metanalisi¹ il problema più importante tuttavia è l'aggiustamento per i fattori prognostici e/o di confondimento in grado di influenzare l'outcome (in questo caso la morte) in modo indipendente dall'esposizione studiata (in questo caso: essere inviato al CAD). In un RCT tutto ciò non avrebbe avuto importanza in quanto la randomizzazione avrebbe garantito un bilanciamento ottimale di tutti i fattori noti e ignoti in grado di influenzare outcome od esposizione.

Negli studi non randomizzati (osservazionali) il confronto deve essere invece "statisticamente aggiustato" per tutti i fattori prognostici e/o di confondimento almeno noti. Un "confondente" è una variabile associata in modo indipendente sia all'outcome che alla esposizione: "non aggiustare" per la sua presenza porta inevitabilmente a conclusioni distorte (=bias) in quanto il risultato dello studio può essere giustificato non tanto dall'esposizione studiata dalla ricerca quanto piuttosto da diversità di prognosi garantita dagli sbilanciamenti. Per esempio nel confronto per mortalità dei diabetici assistiti dal CAD vs diabetici

assistiti dal Curante un importante fattore confondente può essere *la gravità del diabete*.

Un diabetico con pesanti turbe metaboliche e con malattia datata ha infatti sia maggiore probabilità di morte che maggiore probabilità di essere inviato al CAD: il confronto "non aggiustato" tra i due bracci porterebbe erroneamente a concludere che i pazienti inviati al CAD muoiono di più proprio perché vengono seguiti dallo specialista. Un confondente ancor più importante è in questa ricerca anche *la multimorbidity del paziente*, ossia la concomitanza di patologie potenzialmente gravi ma diverse dal diabete: non tenerne conto porta inevitabilmente ad errori diametralmente opposti.

Ad esempio un paziente con cancro avanzato e con modesta iperglicemia ha sia minor probabilità di essere inviato al CAD (il diabete non rappresenta in situazioni del genere un problema prioritario) sia maggiori probabilità di morire in seguito alla neoplasia: un confronto tra i due bracci "non aggiustato" porterebbe erroneamente a concludere che i pazienti seguiti dal medico curante muoiono di più proprio perché non vengono inviati al CAD.

Un articolo pubblicato nell' ottobre dell' anno in corso ² ha considerato criticamente la metanalisi di Bonora¹ notificando per i tre studi reclutati mancanza di aggiustamenti adeguati e sufficienti ¹ (tabella 2)

Tabella 2 – variabili utilizzate negli aggiustamenti statistici					
covariate	Metanalisi di Bonora ¹ 2018			Battaglia ² 2019	
	Zoppini 1999	Bruno 2004	Baviera 2012		
ETA'	SI	SI	SI	SI	
SESSO	SI	SI	SI	SI	
CLINICA	Glicemoglobina-Ghb	NO	NO	NO	SI
	LDL-colesterolo	NO	NO	NO	SI
	DURATA DEL DIABETE	NO	SI	NO	SI
	COMORBIDITA'	NO	NO	NO	SI
TERAPIE	INSULINA	SI	NO	NO	SI
	METFORMINA	NO	NO	NO	SI
	STATINE		NO	NO	SI
ALTRO	setting	NO	NO	NO	

Tabella 2 Nessuno dei tre studi non randomizzati considerati dalla metanalisi (Zoppini 199, Bruno 2004, Baviera 2012) ha aggiustato per il confondente più importante, la comorbidità. La gravità del diabete -altro importante confondente- e' stata parzialmente considerata solo nello studio di Zoppini (indicatore: terapia insulinica) e nello studio di Bruno (indicatore: durata del diabete). Nell'analisi riportata da Baviera 2012 gli unici aggiustamenti effettuati sono stati per sesso ed età.

Alla metanalisi¹ sono stati attribuiti da questi autori² diversi problemi di metodo:

- a) scarsa sistematicità della ricerca bibliografica
- b) insufficiente commento della qualità metodologica degli studi arruolati
- c) mancata analisi della potenziale influenza dei bias ad essi connessi sui risultati finali.

Gli autori² sottolineano che il fenotipo del diabetico "abituale": soggetto prevalentemente anziano, nel 30% dei casi con multimorbidità (con Charlson Index >=4) e nel 13% affetto da neoplasie maligne condiziona una prognosi quoad vitam legata a condizioni anche molto diverse dal diabete.

Appare quindi improbabile che un'assistenza specialistica limitata al controllo del diabete e del rischio cardiovascolare possa migliorare -da sola- la sopravvivenza di questi soggetti². I risultati positivi della metanalisi¹ sull' endpoint morte sarebbero quindi attribuibili² solo ai bias legati all' insufficiente aggiustamento delle ricerche da essa reclutati e ciò varrebbe in modo particolare per il confondente "multimorbidità" mai considerato dai tre studi (tabella 2).

A conferma di questa ipotesi gli autori hanno presentato i risultati di uno studio osservazionale di

coorte basato sull' analisi delle cartelle cliniche dei medici del network MilleinRete³. In questa ricerca² il rapporto tra consulenza specialistica e mortalità del paziente affetto da diabete di tipo II e' stato analizzato usando "aggiustamenti" molto più esaustivi² di quelli eseguiti dai tre studi reclutati dalla metanalisi¹ (tabella 2).

Sono stati arruolati nella fattispecie 6.530 diabetici di tipo II di cui 3.441 non erano stati seguita dal CAD nei tre anni precedenti l'arruolamento e 3.089 avevano ricevuto invece una o più visite specialistiche. Questi pazienti sono stati seguiti per un follow-up medio di 7,32 anni; il tasso generale di morte era 22,83 /100 anni-persona. In questa ricerca si e' considerato "variabile di aggiustamento" ogni fattore prognostico o di confondimento in grado di influire sulla mortalità in modo indipendente dall' invio presso il CAD.

In dettaglio sono stati considerati (tabella 2) : età e sesso; multimorbidità del paziente (definita da un Charlson index >=4); valori di glicemoglobina; valori lipidemici (colesterolo LDL); gravità dello stesso diabete (durata del diabete, trattamento con insulina); concomitante utilizzo di metformina o di statine.

Lo studio ha affrontato i potenziali bias utilizzando sei diversi modelli di analisi (quattro basati sul modello di Cox – tabella 3, due su disegni matched –vedi articolo originale): tutti e sei gli approcci hanno prodotto risultati coerenti, **non avendo potuto dimostrare alcuna correlazione tra il rischio di morte e l'essere inviati al CAD** (la tabella 3 illustra i risultati prodotti dai 4 modelli di Cox; per quelli basati sul matching vedi testo originale²).

Il trend in peggioramento dei pazienti con due o più visite diabetologiche (Figura1) rimanda ai risultati di uno studio canadese⁴ (non considerato dalla metanalisi¹) che aveva dimostrato per i pazienti diabetici seguiti in sede specialistica addirittura un aumento significativo della mortalità.

L' autore aveva attribuito questo aumento non certo a responsabilità dello specialista quanto piuttosto ad una perdita della vision generalista di insieme per un paziente "con troppi padroni". Per approfondimenti si rimanda alla lettura dell' articolo originale².

In base a tutte queste considerazioni gli autori di questa ricerca² dichiarano che i risultati della metanalisi¹ appaiono troppo gravati da bias per poter essere convertiti in raccomandazioni strategiche e concludono che non esiste al momento alcun motivo per non affidare la maggior parte dei diabetici alla attenzione del medico curante. La ricerca clinica dovrà piuttosto svilupparsi nell' identificare in modo condiviso con il secondo livello la tipologia di diabetici da affidare prevalentemente alla gestione del CAD.

Tabella 3: risultati dei 4 modelli di Cox effettuati

Studio osservazionale di coorte ²	Modello di Cox I	Modello di Cox II	Modello di Cox III	Modello di Cox IV
Fonte	Tutta la coorte (n=6530)	Tutta la coorte (n=6530)	Insulino-trattati (n=945)	Insulino-trattati (n=945)
Aggiustamenti	Tutte le covariate in tabella 2	Propensity score*	Tutte le covariate in tabella 2	Propensity score*
Num analizzati	2.686	5.797	367	707
Paziente non seguito dal CAD nei tre anni precedenti all' arruolamento	HR=1.00	HR=1.00	HR=1.00	HR=1.00
Paziente con una visita al CAD nei tre anni precedenti all' arruolamento	HR=0.85 (0.71-1.03)	HR=0.88 (0.72-1.09)	HR=0.79 (0.34-1.81)	HR=0.73(0.53-1.00)
Paziente con due o più visite al CAD nei tre anni precedenti all' arruolamento	HR=1.03 (0.90-1.17)	HR=1.03 (0.88-1.21)	HR=0.82 (0.45-1.49)	

**il Propensity score esprime per ogni paziente la probabilità di essere inviato al CAD (calcolata attraverso un modello di regressione logistica in cui le covariate sono le stesse riportate in tabella 2 salvo i parametri di laboratorio). Un bilanciamento per propensity score rappresenta negli studi osservazionali un buon surrogato della randomizzazione. Il Propensity Score e' stato utilizzato² (a) in quintili come covariata di aggiustamento dei modelli di Cox II e IV (b) in altre due analisi (che hanno prodotto identiche conclusioni) basate su un matched design (vedi testo²).*

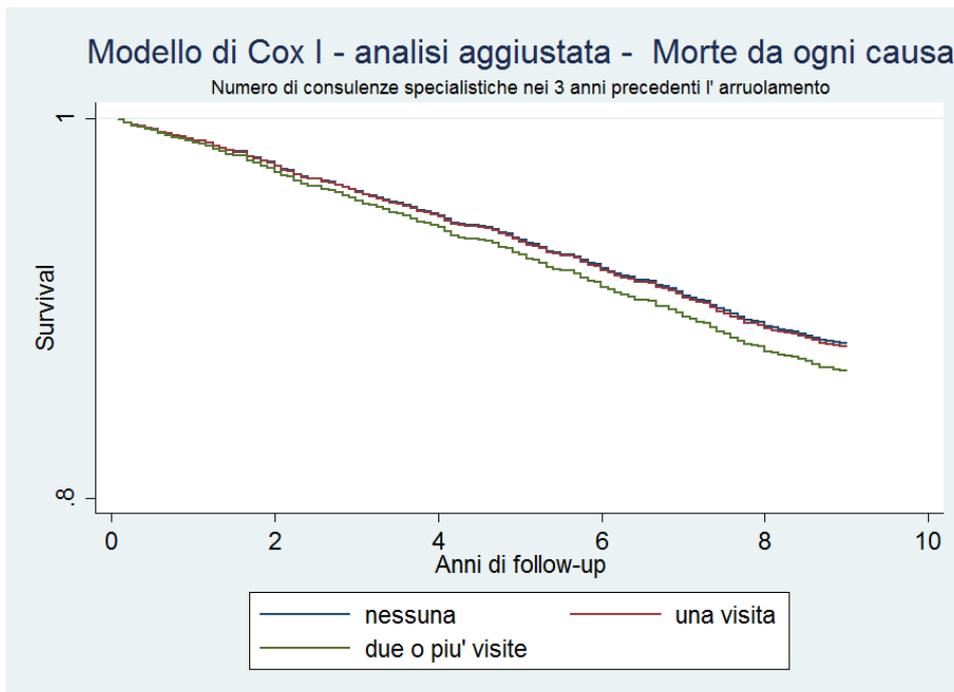


Figura I il grafico di sopravvivenza rappresenta analisi aggiustate attraverso il modello di Cox (I). La pendenza delle tre curve non diverge in modo statisticamente significativo: ciò indica che nella coorte esaminata l'essere stati inviati a CAD non ha avuto alcuna influenza sulla mortalità. Per i pazienti esposti a due o più visite il trend è addirittura in aumento (NB: in uno studio canadese – McAlister 2017⁴ la mortalità per i pazienti inviati a consulenza specialistica risultava addirittura aumentata).

Riferimenti Bibliografici

1 Bonora E, Monami M, Bruno G, Zoppini G, Mannucci E. Attending Diabetes Clinics is associated with a lower all-cause mortality. A meta-analysis of observational studies performed in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018 May;28(5):431-435. doi: 10.1016/j.numecd.2018.02.009. Epub 2018 Mar 2. PubMed PMID: 29627120. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29627120>

2 Battaglia A, Scalisi A, Franco Novelletto B, Fusello M, Michieli R and Cancian M Specialist Advice Does Not Modify the Risk of Death of Diabetic 2 Patients
 JOURNAL OF INTEGRATIVE CARDIOLOGY OPEN ACCESS | ISSN 2674-2489
<https://www.sciencerepository.org/specialist-advice-does-not-modify-the-risk-of-death-of-diabetic-2-patients> JICOA-2019-4-102

3 MilleinRete – Il database della medicina generale del Veneto
https://www.svemg.it/?page_id=1783

4 McAlister FA, Majumdar SR, Eurich DT, Johnson JA (2007) The effect of specialist care within the first year on subsequent outcomes in 24,232 adults with new-onset diabetes mellitus: population-based cohort study. *Qual Saf Health Care* 16: 6-11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17301194>

Il sole sta tramontando sulla vitamina D?

Luigi Bozzini¹, Maria Font²

1. Farmacista. Verona; 2. Farmacista ULSS 9 Scaligera

Premessa

La vitamina D è nota da tempo per la protezione delle ossa, ma la sua stella ha iniziato sempre più a brillare nei primi anni 2000 dopo che alcuni autori hanno suggerito che mostrava una certa utilità per molto più dei nostri scheletri, tanto da essere in grado di proteggere da un lungo elenco di malanni, tra cui diabete, malattie cardiovascolari, neoplastiche, immunitarie, respiratorie, neurologiche, renali ed epatiche. Si affermava anche che la vitamina fosse in grado di migliorare le prestazioni atletiche. Numerosi studi in merito venivano via via pubblicati riportando effetti favorevoli della vitamina D e scarsità di effetti indesiderati. Per vari motivi, l'interesse predominante fu rivolto ai risultati positivi. Organizzazioni come *Vitamin D Council* - fondata nel 2003 in base ad una convinzione di John Cannell, uno psichiatra secondo il quale una carenza di vitamina D contribuisce a molti disturbi fisici e psicologici - iniziarono a promuovere attivamente i benefici per il pubblico e i medici, favorendo la vendita di test per la determinazione dei livelli ematici della vitamina. Ma, con i dati di numerose indagini, sono arrivate nel tempo valutazioni più minuziose e, più di recente, una serie di risultati che appaiono particolarmente offuscanti e sminuono il ruolo della vitamina D in molte potenziali attività. Il presente articolo è una revisione dei dati che descrivono lo stato attuale delle conoscenze sull'utilizzo di questa vitamina in varie patologie. Per ognuna di esse, sono presi in esame alcuni studi particolarmente significativi.

Gli studi sulla vitamina D sono in buona parte osservazionali. Una regola generale su questo tipo di indagini è che, con esse, non si può mai provare un nesso di causalità, cioè non si può dimostrare che un fattore di rischio specifico (basso livello di vitamina D, nel nostro caso) provochi effettivamente uno stato patologico. Il dato osservazionale/epidemiologico può solo evidenziare che un fattore di rischio appare correlato ad una maggiore incidenza di una malattia nella popolazione esposta a quel fattore. Ma i risultati tra esposizione ed esito (causa-effetto) possono essere distorti dall'effetto di uno o più fattori, detti confondenti. Per tale motivo, maggiori certezze si raggiungono con studi clinici diretti (RCT) in grado di dimostrare se un trattamento, in questo caso la vitamina D, può davvero aiutare a prevenire o curare una determinata patologia.

1. Vitamina D e salute muscolo-scheletrica

È noto da tempo che la vitamina D svolge un ruolo importante nell'omeostasi del calcio e la salute muscoloscheletrica, per cui l'apporto supplementare dei due elementi è stata ampiamente raccomandato e promosso per la prevenzione di cadute e fratture, in particolare negli anziani in cui l'assunzione di calcio e i livelli di vitamina D sono spesso inadeguati. A tale scopo, in molti studi è stato valutato l'effetto sulla salute muscolo-scheletrica della somministrazione congiunta di calcio più vitamina D, soprattutto in popolazioni più anziane, giungendo a concludere che buoni livelli di vitamina D si correlano

positivamente con la forza muscolare e le prestazioni fisiche e sono inversamente associati al rischio di cadute.

Revisioni sistematiche di RCT.

In una revisione sistematica Cochrane del 2014, in cui sono stati valutati i risultati di 53 RCT su oltre 91.000 persone anziane di comunità o degenti in casa di cura o in ospedale, è emersa una rilevanza clinica di dubbia efficacia nella prevenzione di fratture¹.

Una seconda metanalisi è stata pubblicata nel 2018, giustificata dal fatto che, dopo quella del 2014, erano stati pubblicati oltre 30 RCT sulla vitamina D e salute delle ossa: la conclusione è che l'apporto supplementare di vitamina D non ha effetti sulle fratture totali o sulle cadute².

Studi randomizzati e controllati (RCT)

Al fine di affrontare le incertezze sui possibili benefici di dosi crescenti di vitamina D superiori a 400-1000 UI al giorno, in uno studio canadese di recente pubblicato, 311 adulti (età media, 62 anni), non osteoporotici e con livelli normali di vitamina D e di calcemia, sono stati randomizzati a ricevere un apporto supplementare giornaliero di vitamina rispettivamente di 400, 4.000 o 10.000 UI³. Al basale, il valore medio di 25(OH)D era pari a 32 ng/ml. Esclusi sono stati i pazienti con precedente uso di alte dosi di vitamina D, disturbi del metabolismo della vitamina o rischio elevato di fratture osteoporotiche a 10 anni.

L'assunzione di calcio nella dieta è stata integrata con i valori raccomandati. I partecipanti sono stati valutati per 36 mesi. Gli outcome primari dello studio erano costituiti da densità minerale ossea (BMD) volumetrica e resistenza ossea, misurate a livello di radio distale e tibia mediante tomografia computerizzata ad alta risoluzione. I livelli ematici della vitamina D sono aumentati significativamente nei trattati con 4.000 UI o 10.000 UI al giorno, ma non in quanti ricevevano 400 UI al giorno.

Il dato che maggiormente ha sorpreso è il regresso a 3 anni della BMD del radio, significativamente più marcato nei gruppi 4.000 e 10.000 UI: rispettivamente -2,4% e -3,5%, rispetto al gruppo 400 UI (-1,2%). Pur con valori di BMD più bassi, un

trend simile è stato osservato anche a livello della tibia: rispettivamente, -1% (4.000 UI) e -1,7% (10.000 UI), rispetto al gruppo 400 UI (-0,4%). Le stime sulla resistenza ossea sono diminuite in tutti e tre i gruppi, con tendenze non significative verso una resistenza inferiore nei gruppi vitamina D ad alto dosaggio rispetto al gruppo da 400 UI. Gli autori ipotizzano che questa scoperta un po' inaspettata potrebbe essere dovuta all'aumento del riassorbimento osseo secondario alla soppressione dell'ormone paratiroideo. In ogni caso, i risultati non indicano alcun beneficio per l'integrità ossea, o addirittura un potenziale danno, con l'integrazione di vitamina D ad alte dosi in pazienti con adeguati livelli di vitamina D³.

La nota AIFA 96 nella prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D nell'adulto

Nelle evidenze disponibili a supporto della supplementazione con vitamina D, l'AIFA nella Nota 96 fa riferimento agli studi più recenti e le meta-analisi che li includono e che depongono a favore di una modesta riduzione del rischio di frattura delle dosi di vitamina D₃ > 800 UI/die (specialmente se in associazione ad un apporto di calcio >1,2 g/die). Tra i vari studi inclusi nelle metanalisi il peso maggiore spetta a quelli realizzati in ospiti di strutture protette, indipendentemente dalla determinazione della 25(OH)D. Anche le donne in gravidanza o in allattamento e le persone affette da osteoporosi da qualsiasi causa o osteopatie accertate, non candidate a terapia remineralizzante sono candidati al trattamento con vitamina D₃⁴.

Il ricorso alla vitamina D deve essere invece preceduto dalla determinazione della 25(OH)D in caso di persone;

- con livelli sierici di 25(OH)D < 20 ng/mL e sintomi attribuibili a ipovitaminosi (astenia, mialgie, dolori diffusi o localizzati, frequenti cadute immotivate);
- con diagnosi di iperparatiroidismo secondario a ipovitaminosi D;
- affette da osteoporosi di qualsiasi causa o osteopatie accertate candidate a terapia remineralizzante per le quali la correzione dell'ipovitaminosi dovrebbe essere propedeutica all'inizio della terapia (le terapie remineralizzanti dovrebbero essere iniziate dopo la correzione della ipovitaminosi D);
- con una terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D;
- con malattie che possono causare malassorbimento nell'adulto.

2. Vitamina D e cancro

Numerosi studi epidemiologici sulla potenziale efficacia della vitamina D di prevenire o rallentare lo sviluppo di neoplasie hanno portato a risultati inconcludenti e spesso controversi. In alcuni di essi è apparso che le persone con livelli ematici più alti di vitamina D presentano un rischio più basso di neoplasie, in altri tale correlazione non è stata dimostrata.

Studi osservazionali.

Nello studio europeo EPIC (*The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*), uno dei più grandi studi di coorte mai effettuati con più di mezzo milione di partecipanti reclutati in 10 paesi europei e seguiti per almeno 10 anni, è stato evidenziato che i soggetti con alti livelli di vitamina D presentavano un rischio di cancro al colon di circa il 40% inferiore rispetto a chi invece ne era carente⁵.

RCT

In base ai risultati del *Women's Health Initiative*, uno studio a lungo termine di prevenzione primaria, la somministrazione supplementare di vitamina D non mostra di conferire effetti protettivi nei confronti del cancro al seno e del colon-retto⁶.

Nello studio VITAL, un RCT di grandi dimensioni (circa 25.000 soggetti sani seguiti in media per oltre cinque anni) sono stati valutati i possibili benefici di tipo antineoplastico e cardiovascolare (CV) della supplementazione di vitamina D⁷. In base ai risultati, è emerso che, rispetto al placebo, l'apporto giornaliero di vitamina D ad alte dosi non riduce il rischio di cancro invasivo di qualsiasi tipo né determina una minore incidenza di decessi totali per neoplasie. Per un approfondimento dello studio VITAL vedi InfoFarma n. 4-2018.

Nello studio AMATERASU⁸ sono stati trattati 417 pazienti con neoplasie del tratto digestivo con vitamina D₃ (2000 UI/die) o placebo per una durata

di 7 anni. Rispetto al placebo, la supplementazione con vitamina D non ha dimostrato miglioramenti significativi della sopravvivenza libera da ricadute⁴⁶

Nello studio SUNSHINE⁹ sono stati randomizzati 139 pazienti con cancro di colon metastatico: un gruppo (69 pazienti) è stato trattato con chemioterapia ed alte dosi di vitamina D₃, 8.000 UI/14gg nel corso del primo ciclo, seguite da 4.000 UI/die nei cicli successivi di trattamento; l'altro gruppo (70 pazienti) è stato sottoposto a dosi standard di vitamina, 400 UI/die di D₃ in tutti i cicli. La sopravvivenza libera da progressione ha mostrato una differenza non significativa nei due gruppi (13 mesi per le dosi alte vs 11 mesi per quelle standar).

In una recente revisione sistematica e metanalisi di 52 RCT sull'apporto supplementivo di vitamina D in una popolazione con diverse condizioni cliniche, nei trattati per una durata non inferiore a tre anni non è stata evidenziata una riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause rispetto ai non trattati, mentre si è osservata una riduzione del 16% della mortalità per neoplasie¹⁰

3. Vitamina D e patologia cardiovascolare (CV)

E' nota l'origine multifattoriale delle malattie CV: ipercolesterolemia, ipertensione, diabete, fumo, età avanzata, obesità, familiarità sono tutti fattori di rischio di tale patologia. Anche la carenza di vitamina D è stata chiamata in causa nello sviluppo della patologia CV, soprattutto perché una sua carenza sarebbe responsabile di una maggiore insorgenza di diabete ed ipertensione.

Studi osservazionali.

Dall'analisi di un database relativo a 41.504 pazienti di medicina generale è emerso che il 63,6% dei soggetti presentava livelli serici di vitamina D inferiori alla norma (≤ 30 ng/ml), e che tale deficit era correlato ad aumenti altamente significativi della prevalenza di diabete, ipertensione, iperlipidemia e patologia vascolare periferica. Anche i livelli ematici più bassi di vitamina D erano altamente correlati ad una maggiore percentuale di soggetti con malattia coronarica, infarto miocardico, scompenso cardiaco, ictus e mortalità CV¹¹.

Una revisione sistematica e metanalisi dose-risposta di studi osservazionali, si è posta l'obiettivo di valutare la possibile relazione tra concentrazione al basale di vitamina D e rischio di eventi CV totali e di mortalità CV

nella popolazione generale¹². Sono stati utilizzati i dati di 34 pubblicazioni scientifiche, per un totale di 180.667 partecipanti. Il principale fenomeno osservato è che concentrazioni più elevate di vitamina D presentano un effetto protettivo su eventi CV totali e sulla mortalità CV, e che l'analisi dose-risposta mostra un'associazione inversa a forma di J tra livelli di vitamina D ed eventi CV totali e tasso di mortalità da essi provocato¹².

RCT.

In uno studio in doppio cieco controllato verso placebo su oltre 5.100 pazienti adulti sani (50-84 anni), suddivisi a random in due gruppi pressoché uguali, è stata valutata l'efficacia di alte dosi di vitamina D nella prevenzione di patologie cardiovascolari e della mortalità. La dose iniziale nei trattati con vitamina D (media valori ematici iniziali: 24,5 ng/ml, di essi 24,9% < 20 ng/ml) è stata di 200.000 UI, seguita poi da 100.000 UI ogni mese per una media di 3,3 anni (range 2,5-4,2 anni)¹³. Nessuna differenza è risultata tra trattati con vitamina D e placebo relativamente all'esito primario (sviluppo di patologia CV-morte), così come per gli outcome secondari (infarto miocardico, angina, aritmie, ictus, scompenso, trombosi venosa profonda), e ciò neppure tra i gruppi con livelli ematici < 20 ng/ml.

Oltre a indagare sui possibili benefici antineoplastici della supplementazione di vitamina D rispetto al placebo, lo studio VITAL si era proposto anche di valutare, negli stessi soggetti sani in precedenza citati (punto 1), anche quelli CV⁷. In tale indagine, outcome primario era un composito morte CV - infarto miocardico - ictus, mentre outcome secondari erano singolarmente rappresentati da infarto del miocardio, ictus, morte per cause CV o per ictus o infarto o per ogni causa. Un evento CV maggiore (endpoint primario) si è manifestato in 396 soggetti su 12.927 trattati con vitamina D e in 409 su 12.944 trattati con placebo (3,1% vs 3,2%).

Nessuna differenza significativa è emersa anche tra gli eventi secondari esaminati. In conclusione, ciò che emerge dal VITAL mette in forte discussione quanto suggerito negli ultimi decenni, e cioè che la vitamina D sia efficace nel prevenire il rischio di malattie fortemente temute come quelle CV (e neoplastiche) in soggetti adulti sani e, pertanto, non esiste affatto la necessità che ne sia promossa la prescrizione e l'assunzione per tale scopo⁷.

Una recente revisione sistematica e metanalisi di studi clinici randomizzati e controllati ha valutato l'associazione della supplementazione di vitamina D ed eventi cardiovascolari (21 studi). Rispetto a placebo la supplementazione di vitamina D non è

risultata associata ad una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori né d'infarto miocardico, stroke o mortalità cardiovascolare o di mortalità per tutte le cause¹⁴.

4. Vitamina D e mortalità

Di recente è apparsa in *BMJ* una revisione sistematica e metanalisi di RCT riguardanti la correlazione tra apporto supplementare di vitamina D e mortalità¹⁵.

Revisione sistematica e metanalisi di RCT.

E' questa almeno la quindicesima analisi tra apporto vitaminico e mortalità, o sottotipi di mortalità, attuate negli ultimi 12 anni, in molte delle quali si era giunti a concludere che l'integrazione era in grado di ridurre la mortalità a breve termine, specialmente negli anziani. In questa revisione e metanalisi sistematica¹⁵ sono stati inclusi 52 RCT con 75.414 partecipanti (età media: 74 anni, 71% donne; follow-up medio: 1,2 anni). Nella maggior parte degli studi presenti la supplementazione di vitamina D è stata confrontata con placebo o nessun trattamento. L'unico rischio di mortalità che appare significativamente ridotto è quello per cancro (rapporto di rischio, 0,84; differenza assoluta: circa quattro decessi in meno/1000 persone).

I risultati della metanalisi mostrano che la supplementazione di vitamina D non è stato in grado di prevenire la morte precoce per tutte le cause, per malattie CV quella non correlata a neoplasie o quella non CV.

La conclusione a cui giungono gli autori della ricerca è che sono necessari ulteriori studi clinici di grandi dimensioni per determinare se l'integrazione di vitamina D3 (e non di D2) si associa a una inferiore mortalità per tutte le cause, in quanto i dati degli studi attualmente disponibili non sono convincenti per giustificarne l'impiego¹⁵.

Critiche alla revisione sistematica della vitamina D e mortalità sono state espresse in un articolo apparso su *BMJ* e riguardano l'attendibilità dei dati non correttamente raccolti, l'analisi di outcome e sottogruppi discordanti, i test statistici multipli¹⁶.

Si ricordano infine le conclusioni dello studio VITAL (incluso nella metanalisi), l'RCT più ampio e di più lunga durata sulla vitamina D (oltre 25.000 soggetti sani seguiti in media per oltre cinque anni), in cui non sono state evidenziate differenze significative nella mortalità per tutte le cause, in quella specifica per neoplasie o nell'incidenza di carcinoma invasivo nei trattati con apporto vitaminico rispetto ai non trattati⁷.

5. Vitamina D e diabete di tipo 2 (DBT2)

Studi osservazionali, dati preclinici e alcuni studi fisiologici minori avevano dimostrato che bassi livelli di vitamina D si associano a compromissione della funzione delle cellule beta del pancreas e ad insulino-resistenza, generando l'ipotesi che l'apporto supplementare di vitamina D è in grado di ridurre il rischio di progressione al DT2¹⁷.

Studi osservazionali.

In uno studio osservazionale finlandese del 2010 era emerso che, nel corso di 12 anni di follow-up, il livello basale di vitamina D si associava inversamente con il successivo sviluppo di diabete¹⁸. Anche una metanalisi del 2013 è giunta allo stesso risultato, con la conclusione dell'esistenza di un'associazione tra bassi livelli di vitamina D ed aumentato rischio di diabete¹⁹.

In una metanalisi pubblicata più di recente, in cui sono presi in esame 11 studi osservazionali in precedenza condotti su soggetti prediabetici e 16 su individui ad alto rischio, si è visto che la supplementazione di vitamina D e l'aumento delle sua concentrazione ematica migliorano la sensibilità all'insulina, il metabolismo del glucosio e il controllo glicemico²⁰.

RCT.

Per valutare se l'apporto supplementare di vitamina D fosse in grado di influire sulla progressione del diabete, studiosi norvegesi hanno randomizzato 511 adulti con prediabete (ridotta glicemia a digiuno o ridotta tolleranza al glucosio), così da ricevere vitamina D (20.000 UI alla settimana) o placebo per 5 anni²¹.

Al basale, il livello medio di 25(OH)D era 24 ng/ml; durante lo studio, i livelli sono raddoppiati nel gruppo trattato, sono rimasti invariati nel gruppo placebo.

A 5 anni, le percentuali di pazienti che hanno sviluppato DTB2 erano simili nei gruppi vitamina D e placebo (40% contro 44%; P = 0,45); anche i tassi annuali di progressione verso il diabete erano simili nei due gruppi. Inoltre, la supplementazione di vitamina D non ha impedito l'insorgenza di diabete in un sottogruppo di 112 pazienti carenti di vitamina D al basale (livello di 25 (OH) D <20 ng/ml)²¹.

L'apporto supplementare di vitamina D non è stato in grado di prevenire il DBT2 in una larga popolazione di adulti ad alto rischio: questa è la conclusione a cui è giunto un RCT di grandi dimensioni (il più grande finora realizzato)

presentato nelle sessioni scientifiche dell'*American Diabetes Association* e pubblicato di recente sul *New England Journal of Medicine*²². Oltre 2400 adulti statunitensi con prediabete, definito in base alla presenza di almeno due criteri glicemici (indice di massa corporea 24-42), sono stati randomizzati per assumere, una volta al giorno, 4000 UI di vitamina D (1.211 soggetti) o placebo (1.212). Quasi l'80% dei partecipanti presentava livelli sufficienti di vitamina D al basale. Durante un follow-up mediano di 2,5 anni, la quota di diabete di nuova insorgenza non differiva tra i gruppi vitamina D e placebo: 293 (24,2%) nel gruppo vitamina D rispetto a 323 (26,7%) nel gruppo placebo, una differenza che non ha raggiunto la significatività statistica²².

In base ai dati derivati da questo RCT, e da altri minori, si può concludere che non disponiamo ancora di prove convincenti che l'apporto integrativo di vitamina D sia in grado di prevenire il

DTB2, e pertanto gli integratori non dovrebbero essere raccomandati a questo scopo nei pazienti prediabetici con livelli normali di vitamina D. Questo studio non esclude la possibilità che la vitamina D possa avere un effetto antidiabetico in pazienti con grave carenza, ma tali pazienti dovrebbero comunque ricevere un supplemento per prevenire complicazioni ossee²³.

6. Vitamina D e malattie dell'apparato respiratorio

In numerosi studi epidemiologici è stato evidenziato che, oltre che con l'asma, esiste una correlazione tra bassi livelli di vitamina D e aumentato rischio di varie malattie respiratorie.

Di seguito sono sintetizzate le evidenze riscontrate nell'asma, nelle infezioni delle vie aeree e nella BPCO.

	Studi osservazionali	RCT
ASMA	Nei pazienti asmatici, bassi livelli ematici di vitamina D si associano a deterioramento della funzionalità polmonare, peggioramento della reattività ai corticosteroidi, maggiore frequenza di esacerbazioni e maggiore suscettibilità alle infezioni delle vie respiratorie superiori ²⁴⁻²⁶ . In un RCT condotto su 130 pazienti con asma moderato persistente, l'apporto supplementare di vitamina D ha determinato un miglioramento significativo del FEV1 e del rapporto FEV1/FVC ²⁷	In un RCT, condotto su 408 pazienti con asma sintomatico e livelli sierici di vitamina D inferiore a 30 ng/ml, è emerso che l'apporto vitaminico supplementare non mostrava alcun effetto sulla funzione polmonare (FEV1: 0,07 vs 0,04 placebo) e non riduceva la percentuale della prima esacerbazione asmatica ²⁸ . Una revisione Cochrane di 7 studi ha riportato che <i>"l'apporto di vitamina D riduce il rischio di esacerbazione asmatiche", ma sono necessari ulteriori studi per chiarire se vi sia una differenza tra adulti e bambini, rispetto la gravità dell'asma, allo stato basale di vitamina D e alle dosi supplementari</i> ²⁹
Infezioni vie aeree	Alcuni studi hanno suggerito che l'apporto supplementare di vitamina D può ridurre la frequenza e la gravità delle infezioni respiratorie tra i bambini ³⁰ .	Una revisione Cochrane non ha dimostrato benefici dall'apporto supplementare di vitamina D nell'incidenza di infezioni polmonari di bambini di età inferiore a 5 anni ³¹ .
BPCO	Rispetto a gruppi di controllo, i livelli sierici della vitamina D sono più bassi nei pazienti con BPCO, BPCO grave ed esacerbazioni della BPCO ³² . Una riduzione significativa del rischio di esacerbazioni (ma non delle infezioni) è emersa in soggetti con livelli vitaminici iniziali <20 ng/ml ³³ . Le analisi post hoc di altri studi sulla BPCO (e asma), suggeriscono che alcuni sottotipi di pazienti potrebbero trarre beneficio dalla correzione della carenza di vitamina D.	Un documento congiunto di <i>American Thoracic Society/ European Respiratory Society</i> afferma che nella BPCO <i>"bassi livelli di vitamina D sono stati associati sia a ridotta funzionalità polmonare che a enfisema"</i> , ma che <i>"sono stati condotti pochi studi sull'apporto supplementare della vitamina D in tale patologia, studi che non hanno mostrato benefici"</i> ³⁴ .

7. Vitamina D e malattie autoimmuni

In questi ultimi anni, un crescente interesse è stato riservato al ruolo della vitamina D e i suoi possibili effetti positivi sull'autoimmunità, anche se non è

chiaro il meccanismo con cui si dovrebbe manifestare. Livelli più bassi di vitamina D sono stati identificati in diverse malattie autoimmuni, quali artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico,

sclerosi sistemica, diabete mellito di tipo 1, sclerosi multipla, malattie infiammatorie intestinali, malattie autoimmuni della tiroide (tiroidite di Hashimoto e malattia di Graves) e gastrite autoimmune. Di seguito sono riportate alcune di tali

patologie in cui taluni ritengono che esistano dimostrazioni sufficienti ad attestare l'efficacia della vitamina nella loro prevenzione e nel trattamento, mentre altri ne mettono in discussione la possibile correlazione.

Malattie autoimmuni e Vitamina D	
Artrite reumatoide (AR)	Secondo una metanalisi la carenza di vitamina D è prevalente nei pazienti con AR rispetto ai controlli e il livello vitaminico appare inversamente correlato all'attività della malattia ³⁵ . In base ad un'altra indagine, il potenziale ruolo dell'apporto supplementare vitaminico nella prevenzione della manifestazione di AR e il suo ruolo benefico come componente del trattamento della patologia restano controversi. Anche la relazione tra suscettibilità all'AR e polimorfismi della vitamina D non è chiara ³⁶ .
Lupus eritematoso sistemico (LES)	In diversi studi clinici si è cercato di definire il valore terapeutico della supplementazione di vitamina D nel LES indagando in merito al suo riflesso su attività della malattia, funzione renale, rischio CV, affaticamento, profili immunologici e la cosiddetta "interferon gene signature", giungendo ancora una volta a conclusioni controverse ³⁷
Sclerosi multipla (SM)	<i>Una revisione sistematica Cochrane</i> ³⁸ ha recentemente valutato 12 studi clinici (con 933 pazienti con SM), confrontando gli effetti dell'apporto supplementare di vitamina D rispetto a soggetti trattati con placebo, trattamento routinario o vitamina D a basse dosi. La ricerca ha evidenziato che l'apporto supplementare di vitamina D non ha alcun effetto su recidive, peggioramento della disabilità o su nuove lesioni.
Diabete mellito tipo 1 (DMT1)	Allo stato attuale delle conoscenze, agli individui ad alto rischio genetico per lo sviluppo di DMT1 dovrebbe essere consigliato di evitare carenze di vitamina D con un'adeguata integrazione vitaminica; al momento mancano invece elementi per suggerire apporti più elevati di vitamina D in generale, da verificare in adeguati RCT ³⁹ .
Morbo di Addison	I dati a sostegno di una associazione vitamina D e Addison si basano in gran parte su pochi studi osservazionali. Tali risultati suggeriscono che la vitamina D può influenzare la suscettibilità genetica a questa patologia modificando la risposta immunitaria. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi di intervento per confermare o confutare la correlazione tra livelli di vitamina D e Addison ⁴⁰ .
Patologia autoimmune della tiroide (AITD)	L'AITD sembra avere maggiori probabilità di svilupparsi in soggetti con bassi livelli di vitamina D, suggerendo che il deficit vitaminico può svolgere un ruolo nel processo patologico ⁴¹ . Altri studi e revisioni recenti dimostrano che la carenza di vitamina D è più comune nei pazienti con AITD, siano essi bambini o anziani ⁴² . In pazienti con malattia di Graves si osservavano livelli di vitamina D più bassi, per cui si è giunti a suggerire un'associazione causa-effetto tra le due evidenze ^{43,44} . Altre indagini non sono riuscite invece a stabilire una solida correlazione. Ad esempio, in un RCT è emerso che la tiroidite di Hashimoto non si associa, rispetto al gruppo di controllo, a deficit elevato di vitamina D ⁴⁵ . Anche nella malattia di Graves, alcuni studi mettono in discussione l'esistenza di una sua correlazione con l'ipovitaminosi D ⁴⁶ .

CONCLUSIONI

- Diversi studi osservazionali hanno riportato in varie situazioni patologiche (cardiopatie, neoplasie, malattie degenerative, metaboliche respiratorie etc.) peggiori condizioni di salute in popolazioni con bassi livelli di vitamina D, il che ha portato a valutare con opportuni studi sperimentali l'efficacia della supplementazione con vitamina D nella riduzione del rischio di diverse patologie (soprattutto extrascheletriche).
- I risultati di trial clinici randomizzati (RCT) di elevata numerosità non hanno confermato tali ipotesi e hanno delineato in oncologia e cardiologia aree di documentata inefficacia della supplementazione con vitamina D. Nonostante l'impiego di dosi relativamente elevate (2.000 UI/die e 100.000 UI/mese) le popolazioni trattate non presentavano vantaggi in termini di eventi prevenuti rispetto ai trattati col placebo.

Riferimenti bibliografici

1. Avenell A et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 14;(4):CD000227. doi: 10.1002/14651858.CD000227.pub.
2. Bolland MJ et al. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018 6:847-858
3. Burt LA et al. Effect of high-dose vitamin D supplementation on volumetric bone density and bone strength: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:736-745
4. Istituzione della Nota AIFA 96-Determina AIFA n.1533/2019. G.U. n.252 del 26 ottobre 2019.
5. Jenab M. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:b5500
6. Brunner RL. The effect of calcium plus vitamin D on risk for invasive cancer: results of the Women's Health Initiative (WHI) calcium plus vitamin d randomized clinical trial. *Nutr Cancer*. 2011; 63: 827-841
7. Manson JE et al. VITAL Research Group. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019;380:33-44
8. Mitsuyoshi et al. Effect of Vitamin D Supplementation on relapse-free survival among patients with digestive tract cancers. The AMATERASU Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321:1361-1369. doi:10.1001/jama.2019.2210.
9. Ng K et al. Effect of high-dose vs standard-dose vitamin D3 Supplementation on progression-free survival among patients with advanced or metastatic colorectal cancer The SUNSHINE randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1370-1379. doi:10.1001/jama.2019.2402.
10. Zhang Y et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2019;366:l4673
11. Anderson JL et al for Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population *Am J Cardiol*. 2010;106:963-8
12. Zhang R et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of cardiovascular disease: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2017;105:810-819
13. Scragg R; et al Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the Vitamin D Assessment Study - A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2017:608-616
14. Mahmoud Barbarawi, MD; Babikir Kheiri, MD, MRCP, PGDip; Yazan Zayed.. Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials. A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. doi:10.1001/jamacardio.2019.1870.
15. Zhang Yu et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019 Aug 12;366:l4673. doi: 10.1136/bmj.l4673
16. Bolland MJ. Concerns regarding the systematic review of vitamin D and mortality by Zhang and colleagues. *BMJ* 2019;366:l4673 In <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4673/rr-5>.
17. Rosen CJ et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr. Rev* 2012;33:456-92
18. Grimnes G et al. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the Tromsø Study 1994-95 and risk of developing type 2 diabetes mellitus during 11 years of follow-up. *Diabet Med*. 2010;27:1107-15
19. Afzal S et al. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and meta-analysis. *Clin Chem*. 2013;59:381-91
20. Mirhosseini N et al. Vitamin D supplementation, glycemic control, and insulin resistance in prediabetics: a meta-analysis. *J Endocr Soc*. 2018;25;2:687-709
21. Jorde R et al. Vitamin D 20 000 IU per week for five years does not prevent progression from prediabetes to diabetes. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2016;101:1647-55
22. Pittas AG et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:520-30
23. Herman AO. Vitamin D supplementation did not prevent type 2 diabetes in large trial. *NEJM - Journal Watch*; 2019 June 10. In <https://www.jwatch.org/fw115496/2019/06/10/vitamin-d-supplementation-did-not-prevent-type-2-diabetes>
24. Wu AC et al. Effect of vitamin D and inhaled corticosteroid treatment on lung function in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:508-513
25. Brehm JM et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:52-58e5.
26. Ginde AA et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2009;169:384-390

27. Arshi S et al. The effects of vitamin D supplementation on airway functions in mild to moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113:404–409
28. Castro M et al. Effect of vitamin D3 on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:2083–2091
29. Cochrane Database of Systematic Reviews. Vitamin D for the management of asthma. 2016 In <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011511.pub2/full>
30. Black PN et al. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Chest* 2005;128:3792-98
31. Yakoob MY et al. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD008824. DOI: 10.1002/14651858.CD008824.pub2
32. Min Zhu et al. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:2597-2607
33. Martineau AR et al. Vitamin D3 supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3:120-130
34. Celli BR et al. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: research questions in COPD. *Eur Respir J* 2015; 45: 879–90
35. Lee YH et al. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34:827-833
36. Bragazzi NL et al. Vitamin D and rheumatoid arthritis: an ongoing mystery. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29:378-388
37. Nerviani A et al. To supplement or not supplement? The rationale of vitamin D supplementation in systemic lupus erythematosus. *The Open Rheumatology Journal.* 2018;12:226-47
38. In <https://www.benthamopen.com/FULLTEXT/TORJ-12-226>
39. Jagannath VA et al. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 24 September 2018. In <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008422.pub3>
40. Marjamaki L et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of advanced beta cell autoimmunity and type 1 diabetes in offspring. *Diabetologia.* 2010;53:1599–607
41. Altieri B et al. Does vitamin D play a role in autoimmune endocrine disorders? A proof of concept. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18:335-346. doi: 10.1007/s11154-016-9405-9
42. Wang J et al. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients.* 2015;7:2485–98. doi:10.3390/nu7042485)
43. Muscogiuri G et al. Vitamin D and thyroid disease: to D or not to D? *Eur J Clin Nutr.* 2015;69:291–6. doi:10.1038/ejcn.2014.265
44. Zhang H. et al. Low vitamin D status is associated with increased thyrotropin receptor antibody titer in Grave's disease". *Endocr Pract* 2015;21:258-63.
45. Kang DH et al. Higher prevalence of vitamin D deficiency in female patients with Graves' disease. *Acta Nutr. Sin.* 2013;25:299–301).
46. Yasmeh J et al. Hashimoto thyroiditis not associated with vitamin D deficiency. *Endocr Pract.* 2016;22:809–13. doi:10.4158/EP15934.OR
47. Rotondi et al. Vitamin D deficiency in patients with Graves' disease: probably something more than a casual association. *Endocrine.* 2013; 43:3-5

SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO

G.U. e Normativa regionale dal 08.08.2019 al 15.12.2019

F Schievenin. Farmacista ULSS 1 Dolomiti

Centri regionali autorizzati alla prescrizione di medicinali

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

– **Farmaci biologici aree reumatologica, dermatologica, gastroenterologia.**

1) Ustekinumab (Stelara®) per la nuova indicazione “trattamento di pazienti adulti affetti da malattia di Crohn attiva di grado da moderato a grave che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o ad un antagonista del TNF alfa o che hanno controindicazioni mediche per tali terapie”.

Sono stati individuati come **centri autorizzati alla prescrizione le UUOO di area gastroenterologica** indicate nella **Tabella 3.0** dell’**allegato A** al Decreto regionale 92/2019.

2) Canakinumab (Ilaris®) per la nuova indicazione “trattamento della malattia di Still in fase attiva compresa la malattia di Still dell’adulto e per il trattamento dell’artrite idiopatica giovanile sistemica in pazienti a partire dai 2 anni di età che hanno risposto in modo non adeguato alla precedente terapia con FANS e corticosteroidi sistemici”. Sono stati individuati come **centri autorizzati alla prescrizione le UUOO di area reumatologica** indicate nella **Tabella 1.1** dell’**allegato A** al Decreto regionale 92/2019.

3) Canakinumab (Ilaris®) per la nuova indicazione “sindromi da febbre periodica auto infiammatoria in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età” associate a codici di esenzione per malattia rara. Sono stati individuati come **centri autorizzati alla prescrizione le UUOO** indicate nella **Tabella 1.2** dell’**allegato A** al Decreto regionale 92/2019.

4) Adalimumab (Humira®) per il trattamento dell’ “idrosadenite suppurativa (HS, acne inversa) attiva di grado da moderato a severo negli adolescenti dai 12 anni di età con una risposta inadeguata alla terapia sistemica convenzionale per l’HS”. Sono stati individuati come **centri autorizzati alla prescrizione le UUOO** indicate nella **Tabella 2.0** dell’**allegato A** al Decreto regionale 92/2019.

5) Guselkumab (Tremfya®) per il trattamento della “psoriasi a placche da moderata a grave in pazienti adulti che sono candidati ad una terapia sistemica”. Sono stati individuati come **centri autorizzati alla prescrizione le UUOO** indicate nella **Tabella 2.0** dell’**allegato A** al Decreto regionale 92/2019.

6) Brodalumab (Kyntheum®) per il trattamento della “psoriasi a placche di grado da moderato a severo in adulti che sono candidati alla terapia sistemica”. Sono stati individuati come **centri autorizzati alla prescrizione le UUOO** indicate nella **Tabella 2.0** dell’**allegato A** al Decreto regionale 92/2019.

7) Integrazione dell’elenco dei centri autorizzati alla prescrizione dei farmaci biologici con l’inclusione della Gastroenterologia – AULSS 4 Veneto Orientale.

8) Ixekizumab (Taltz®) come monoterapia o in associazione a metotrexato per la nuova indicazione terapeutica “trattamento dell’artrite psoriasica attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti a uno o più DMARD”. Sono stati individuati come **centri autorizzati alla prescrizione le UUOO di area reumatologica e dermatologica** indicate rispettivamente nella **Tabella 1.0 e 2.0** dell’**allegato A** al Decreto regionale 134/2019.

9) Cabozantinib (Cometriq®) indicato per il “trattamento di pazienti adulti con carcinoma midollare della tiroide in progressione, non asportabile chirurgicamente, localmente avanzato o metastatico”. Sono individuati come **centri autorizzati alla prescrizione la USD Tumori Ereditari del IRCCS IOV e l’UOC Oncologia AOUI di Verona.**

– **Semaglutide (Ozempic®) indicato per il “trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 non adeguatamente controllato in aggiunta alla dieta e all’esercizio fisico”.** Sono **individuati come centri autorizzati alla prescrizione le UUOO** già autorizzate alla prescrizione di farmaci antidiabetici con DGR 1451/2018.

– **Lutezio (177Lu) oxodotreotide (Lutathera®) per il “trattamento dei tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (GEPNET) ben differenziati, progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la**

somatostatina". L' **elenco dei centri autorizzati alla prescrizione è integrato** con l'aggiunta della **UO Oncologia IOV Padova** tra i centri che potranno porre l'indicazione all'utilizzo del farmaco e della **UO Medicina Nucleare IOV Padova** tra i centri che potranno redigere la prescrizione e somministrare il farmaco.

– **Durvalumab (Imfinzi®)** per il "trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato, non resecabile, negli adulti il cui tumore presenta un'espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ sulle cellule tumorali e la cui malattia non è progredita a seguito di chemio radioterapia a base di platino". Sono individuati come **centri autorizzati alla prescrizione** i Centri di I livello HUB già definiti con Decreto 37/2017.

– **Cabozantinib (Cabometyx®)** per la nuova **indicazione terapeutica** "trattamento del carcinoma renale avanzato: in adulti naive al trattamento a rischio <<intermediate o poor>>". Sono individuati come **centri autorizzati alla prescrizione** i Centri di I livello HUB e i Centri di II livello SPOKE già definiti con Decreto 37/2017.

– **Nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (DAA) per il trattamento dell'Epatite C cronica.** L' **elenco dei centri autorizzati alla prescrizione è integrato** con l'aggiunta della UOC Gastroenterologia dell'Ospedale di Treviso (AULSS 2 Marca Trevigiana).

– **Elenco dei Centri Prescrittori di farmaci con Nota AIFA e/o Piano Terapeutico: aggiornamento**

1) **Nota 36** – testosterone: aggiunta la UOC Medicina Generale AULSS 3 Serenissima (sede Dolo);

2) **Nota 51** – relin: aggiunta la UOC Urologia Oncologica IOV (sede Castelfranco Veneto);

3) **Acido obeticolico:** aggiunta la UOC Gastroenterologia AULSS 2 Marca Trevigiana (sede Treviso);

4) **Propranololo:** aggiunta la UOC Chirurgia Pediatrica AULSS 8 Berica (sede S. Bortolo Vicenza);

5) **Empaglifozim/linagliptin (Glyxambi®), saxagliptin/dapagliflozin (Qtern®) e exenatide (Bydureon®)** per il "trattamento di adulti di età ≥ 18 anni affetti da diabete mellito tipo 2": sono individuati come **centri autorizzati alla prescrizione** le UUOO già autorizzate con DGR 1451/2018.

– **Integrazione dell'elenco dei centri autorizzati alla prescrizione dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO):** l'elenco aggiornato dei centri è disponibile nell'**Allegato A al Decreto n. 125/2019.**

– **Ranibizumab (Lucentis®)** per la nuova **indicazione** "trattamento della diminuzione

visiva dovuta a neovascolarizzazione coroideale (CNV)". Sono **individuati come centri autorizzati alla prescrizione** le medesime UUOO di Oculistica e Oftalmologia già autorizzate con Decreto 140/2014.

– **Brentuximab vedotin (Adcetris®)** per la **nuova indicazione terapeutica** "trattamento di pazienti adulti affetti da Linfoma Cutaneo a Cellule T CD30 positivo, sottoposti ad almeno una precedente terapia sistemica". Sono individuati come **centri autorizzati alla prescrizione** le UUOO dei Centri di I e II livello di cui all'Allegato A del decreto 65/2017.

– **Burosumab (Crysvita®)** per l'indicazione "ipofosfatemia X-linked con evidenza radiografica di malattia ossea, nei bambini di età compresa fra 1 e 12 anni all'avvio del trattamento e fino al raggiungimento della maturità scheletrica". Sono **individuati come centri autorizzati alla prescrizione** l'UOC Pediatria e l'UOC Malattie Metaboliche e Ereditarie dell'AO di Padova e l'UOC Pediatria della AOUI di Verona.

Decreto n. 92 del 07.08.2019

Decreto n. 93 del 07.08.2019

Decreto n. 94 del 07.08.2019

Decreto n. 102 del 12.09.2019

Decreto n. 108 del 15.10.2019

Decreto n. 112 del 22.10.2019

Decreto n. 113 del 22.10.2019

Decreto n. 116 del 29.10.2019

Decreto n. 120 del 29.10.2019

Decreto n.121 del 29.10.2019

Decreto n. 125 del 06.11.2019

Decreto n. 132 del 04.12.2019

Decreto n. 134 del 04.12.2019

Decreto n. 135 del 04.12.2019

Decreto n. 136 del 04.12.2019

Linee di indirizzo regionali per l'impiego di defibrillatori e pacemaker

Il Decreto regionale 95 del 07.08.2019 recepisce le **linee di indirizzo regionali** per l'impiego di defibrillatori e pacemaker e istituisce un **team regionale di esperti** per la valutazione degli avvisi di sicurezza e/o alert relativi a defibrillatori (ICD) e pacemaker (PM).

Le linee di indirizzo hanno la finalità di fornire raccomandazioni per l'uso appropriato e razionale di ICD e PM sulla base delle evidenze scientifiche disponibili.

Nel documento risultano differenziate le raccomandazioni all'impianto di dispositivi mono, bicamerale e biventricolare.

Il documento fornisce inoltre raccomandazioni per la scelta dei prodotti all'interno delle singole categorie di PM e ICD, raccomandazioni relative ai centri autorizzati all'impianto di PM e

ICD biventricolari e alla gestione degli avvisi di sicurezza/incidenti/segnalazioni.

- Decreto n. 95 del 07.08.2019
- Nota Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. 379200 del 02.09.2019

Strategia Regione Veneto per l'uso corretto degli antibiotici in ambito umano e Piano regionale per la sorveglianza, la prevenzione e il controllo delle ICA

La DGR 1402 del 01.10.2019 ha approvato i seguenti documenti:

- **“Strategia Regione Veneto per l'uso corretto degli antibiotici in ambito umano”** nel quale sono fornite le indicazioni operative per il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva proponendo nel contempo una serie di indicatori di efficacia, a breve e lungo termine, delle azioni intraprese, monitorabili anche a livello nazionale;
- **“Piano regionale per la sorveglianza, la prevenzione e il controllo delle ICA”** nel quale sono individuati gli obiettivi generali delle Aziende Sanitarie del Veneto nell'ambito del contrasto delle infezioni correlate all'assistenza (ICA) e la riorganizzazione del modello aziendale nella gestione del controllo del rischio infettivo correlato all'assistenza.

Ogni Azienda dovrà provvedere ad attivare il sistema di segnalazione rapida di microrganismi sentinella e cluster epidemici (Allegato B1); ad attivare il Protocollo operativo per la diagnosi, la sorveglianza e il controllo degli enterobatteri produttori di carbapenemasi (Allegato B2); a partecipare alla sorveglianza delle infezioni del sito chirurgico nelle UUOO chirurgiche; a partecipare alla sorveglianza delle infezioni nelle Unità di Terapia Intensiva; a partecipare a indagini periodiche regionali ed a partecipare annualmente al sistema di sorveglianza del ISS. Inoltre verranno organizzati **corsi di aggiornamento periodici** rivolti al personale sanitario.

- DGR n. 1402 del 01.10.2019
- Nota della Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria prot n. 449980 del 18.10.2019

Istituzione Nota AIFA 96

Risulta istituita la Nota AIFA 96 riguardante la prescrizione a carico SSN dei farmaci con indicazione **“prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D”** nell'adulto (>18 anni). I farmaci oggetto della Nota AIFA 96 sono: **colecalfiferolo, colecalfiferolo/sali di calcio, calcifediolo.**

La rimborsabilità è limitata ad alcune condizioni riconducibili a **due scenari principali**: 1) indipendentemente dalla determinazione della 25(OH) D : ospiti di strutture protette, indipendentemente dalla determinazione della 25(OH)D. Anche le donne in gravidanza o in allattamento e le persone affette da osteoporosi da qualsiasi causa o osteopatie accertate, non candidate a terapia remineralizzante

2) previa determinazione della 25(OH) D. in caso di persone:

- con livelli sierici di 25(OH)D < 20 ng/mL e sintomi attribuibili a ipovitaminosi (astenia, mialgie, dolori diffusi o localizzati, frequenti cadute immotivate);
- con diagnosi di iperparatiroidismo secondario a ipovitaminosi D;
- affette da osteoporosi di qualsiasi causa o osteopatie accertate candidate a terapia remineralizzante per le quali la correzione dell'ipovitaminosi dovrebbe essere propedeutica all'inizio della terapia (le terapie remineralizzanti dovrebbero essere iniziate dopo la correzione della ipovitaminosi D);
- con una terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D;
- con malattie che possono causare malassorbimento nell'adulto.

Determina AIFA del 22.10.2019 in GU n. 252 del 26.10.2019

Rimodulazione dei limiti di costo 2019 per beni sanitari

Il Decreto regionale n.127 del 07.11.2019 modifica/aggiorna i limiti di costo 2019 per beni sanitari degli Enti del SSR.

La rimodulazione è stata predisposta sulla base:

- dell'aggiornamento dei dati dei flussi 2018;
- dell'aggiornamento per estensione del periodo di innovatività di alcuni farmaci oncologici innovativi;
- della rivalutazione dei risparmi possibili per biosimilari;
- delle eventuali modifiche organizzative;
- della ricodifica di dispositivi medici trasferiti da altro conto economico;
- dell'erogazione dei farmaci per la fibrosi cistica.

Il Dettaglio dei limiti di costo aggiornati è disponibile negli Allegati A (acquisti diretti), B (farmaci innovativi), C (farmaci oncologici innovativi), D (DM) , E (IVD) al Decreto.

- Decreto n. 127 del 07.11.2019
- Nota Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. 488453 del 13.11.2019

SEMAGLUTIDE

CODICE ATC: **A10BJ06**: farmaci usati nel diabete, analoghi del peptide-1 simil-glucagone (GLP1)

OZEMPIC® 1 penna preriempita 1,5 ml 0,25

mg/dose + 4 aghi

OZEMPIC® 1 penna preriempita 1,5 ml 0,50

mg/dose + 4 aghi

OZEMPIC® 1 penna preriempita 1,5 ml 1,00

mg/dose + 4 aghi

Prezzo al pubblico (IVA inclusa) dei 3 dosaggi:

€ 168,82

Novo Nordisk SpA

Classificazione: Classe A, PHT

Tipo di ricetta: RRL

Data dell'autorizzazione europea: 8/08/2018

Data AIC:27/06/2019

INDICAZIONI: Ozempic è indicato per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 non adeguatamente controllato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico come monoterapia quando l'uso di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni, oppure in aggiunta ad altri medicinali per il trattamento del diabete¹.

POSOLOGIA: La dose iniziale è di 0,25 mg di semaglutide una volta alla settimana per un mese. Successivamente la dose può essere portata a 0,5 mg/settimana per un mese e successivamente poi a 1 mg/settimana per migliorare ulteriormente il controllo glicemico.

Non sono raccomandate dosi superiori a 1 mg alla settimana¹.

MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE: Ozempic si somministra sottocute una volta alla settimana a qualsiasi ora del giorno, indipendentemente dai pasti¹.

PUNTI CHIAVE:

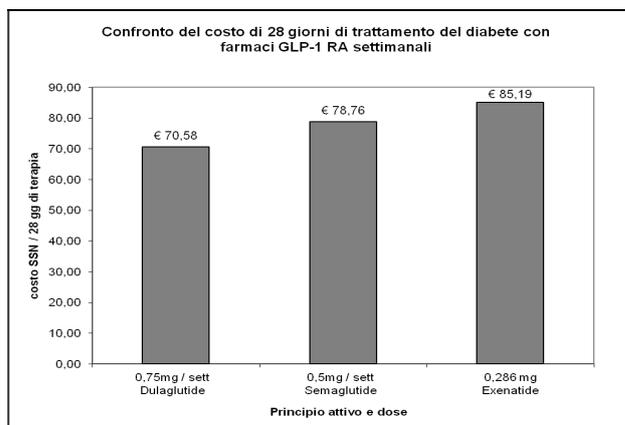
- Semaglutide è il terzo analogo dei recettori **GLP-1** a somministrazione settimanale, indicato nel trattamento del diabete di tipo 2.
- L'efficacia della semaglutide alle dosi di 0,5 mg e 1 mg, è stata documentata da 10 RCT, nove di loro della durata dalle 30 alle 56 settimane (verso placebo, e altri ipoglicemizzanti, inclusa insulina) e uno sulla sicurezza cardiovascolare a lungo termine verso placebo (104 sett)²⁻⁵.
- L'end point primario di tutti gli studi a breve termine è stato la diminuzione dell'emoglobina glicata

(HbA1c) rispetto al basale alla settimana 30^a, 40^a 56^a. L'end point secondario è stato la diminuzione di peso rispetto al basale²⁻⁵.

- La diminuzione dell'HbA1c rispetto a placebo è stata del -1.35%/-1.43% per semaglutide 0.5 mg e di -1.4%/1.75% per semaglutide 1.0 mg. Valori più bassi si sono riscontrati nello studio a lungo termine verso placebo, -0.66% e -1.05% per semaglutide 0.5mg e 1.0 mg, rispettivamente².
- La diminuzione dell'HbA1c, rispetto ai comparator presi in esame e appartenenti alla stessa classe terapeutica, (exenatide settimanale-RP- e dulaglutide) è stata significativamente superiore per semaglutide ai due dosaggi, con un delta compreso tra -0.4% e -0.7%².
- Nello studio a lungo termine l'end point primario sono stati gli eventi cardiaci (MACE: Infarto non fatale, ictus non fatale e morte cardiovascolare) rispetto a placebo. Si è riscontrata una riduzione significativa del 26%, essenzialmente dovuta alla diminuzione degli eventi non fatali (ictus e IMA) ma non degli eventi fatali. Tra gli end-point secondari, si è osservata una significativa nefro-protezione, con una riduzione dell'endopoint composito renale: HR 0.64; 95% CI, 0.46-0.88; P= 0.005².
- Come per gli altri analoghi GLP-1, gli eventi avversi più frequenti rilevati con semaglutide sono stati quelli gastrointestinali: nausea, vomito, dispepsia, diarrea, costipazione. Sono state osservati un peggioramento della retinopatia ed una maggior incidenza di colelitiasi²⁻⁵. È necessario prestare attenzione quando si usa semaglutide nei pazienti con retinopatia diabetica trattati con insulina. Questi pazienti devono essere monitorati attentamente¹.
- Rispetto a Exenatide RP si sono verificati un aumento degli effetti avversi gastrointestinali (Semaglutide 1.0 mg 53.97%, Exenatide RP 36.3%). Con Exenatide RP si sono verificati noduli sottocute nel sito di iniezione (12.1%) non riscontrati con Semaglutide. Rispetto Dulaglutide, non c'è stata una rilevante differenza in termini di eventi avversi gastrointestinali².
- La co-somministrazione di farmaci che prevedono un rapido assorbimento deve essere evitata. Nonostante gli effetti farmacodinamici del warfarin non siano stati modificati, all'inizio della terapia si consiglia un monitoraggio frequente dell'INR¹.

COSTO DELLA TERAPIA

Il costo di 28 giorni di terapia con Semaglutide alla dose di 0.5 mg/settimana è intermedio rispetto agli altri due agonisti GLP-1 a somministrazione settimanale. (vedi grafico).



Il parere delle agenzie di HTA

THE SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC):

Indicazione di semaglutide limitata alla terapia aggiuntiva ad altri antidiabetici orali oppure come terapia add-on all'insulina basale come alternative agli agonisti GLP-1⁷.

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

Semaglutide
Condizione di rimborsabilità: In combinazione con metformina da sola, quando la dieta e l'esercizio fisico e metformina alla massima dose tollerata non producono un adeguato controllo glicemico. Semaglutide non dovrebbe essere rimborsato come terapia add-on a metformina e un secondo ipoglicemizzante⁶.

INSTITUTE FOR QUALITY AND EFFICIENCY IN HEALTH CARE (IQWiG)-GERMANIA

Non ci sono evidenze di valore aggiunto per quanto riguarda la terapia con semaglutide in monoterapia o in associazione⁸.

Riferimenti bibliografici:

1. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP): Ozempic in: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=046128>
2. European public assessment reports (EPAR) for Semaglutide. In: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ozempic-epar-public-assessment-report_en.pdf
3. Ildiko Lingvay et al: Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes

(SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 834–44

4. Bernard Zinman et al: Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 356–67.

5. M.S. Capehorn et al: Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes & Metabolism*

Available online 17 September 2019, 101117. In Press. Available online:

<https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101117>

6. CADTH COMMON DRUG REVIEW. CADTH Canadian Drug Expert. Committee Recommendation-Semaglutide-Ozempic.

In: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complere/SR0594%20Ozempic%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20May%2017%2C%202019%20%28redacted%29_For%20posting.pdf.

7. Scottish medicine Consortium. Healthcare Improvement Scotland. Semaglutide 0.25mg, 0.5mg and 1mg solution for injection in pre-filled pen (Ozempic®) In:

<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/semaglutide-ozempic-fullsubmission-smc2092/>

8. IQWiG. Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a18-75-semaglutide-type-2-diabetes-mellitus-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.10911.html#overview>.

NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET)

Dal 1 agosto 2019 al 30 novembre 2019

A cura di: **Roberta Zimol. Farmacista ULSS 9 Scaligera**

NET NEL TERRITORIO

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo	Indicazioni
Atorvastatina/ Perindopril/ Amlodipina/	Triveram® Servier 30 cpr riv 10+5+5 mg (€ 12,26) 30 cpr riv 20+5+5 mg (€ 12,26) 30 cpr riv 20+10+5 mg (€ 12,62) 30 cpr riv 20+10+10 mg (€ 13,72) 30 cpr riv 40+10+10 mg (€ 13,72) Classe: A Nota Aifa 13 Ricetta: RR	Trattamento dell'ipertensione essenziale e/o della coronaropatia, in associazione con ipercolesterolemia primaria o iperlipidemia mista, come terapia di sostituzione in pazienti adulti già adeguatamente controllati con atorvastatina, perindopril e amlodipina, somministrati in concomitanza allo stesso dosaggio della combinazione.
Empaglifozin/ Linagliptin	Glyxambi® Boehringer Ingelheim 30 cpr riv 10 + 5 mg 30 cpr riv 25 + 5 mg (€ 101,17) Classe: A PT Aifa PHT Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (internista, endocrinologo, geriatra)	Negli adulti di età ≥ 18 anni affetti da diabete mellito di tipo 2: <ul style="list-style-type: none"> ▪ per migliorare il controllo della glicemia quando metformina e/o sulfanilurea (SU) e uno dei monocomponenti del farmaco non forniscono un adeguato controllo della glicemia; ▪ in caso di terapia già in corso con empagliflozin e linagliptin in associazione libera. <p><u>Secondo il PT AIFA</u> la rimborsabilità a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. In associazione a metformina, nei casi in cui l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulti controindicato o non appropriato 2. In associazione a sulfonilurea, con o senza metformina <p>In entrambi i casi il paziente deve aver fallito un precedente trattamento con uno dei due singoli principi attivi contenuti nell'associazione preconstituita, con o senza metformina.</p> <p>Nel PT viene inoltre riportato che l'utilizzo degli SGLT-2 non è raccomandato nei pazienti >75 anni così come in caso di insufficienza renale a partire dal grado moderato</p>
Metoxiflurano	Penthrox® Mundipharma inal 99,99% 3 ml 1 fl (€ 33,00) Classe: C Ricetta: RNR	Trattamento di emergenza in caso di dolore da moderato a grave in pazienti adulti coscienti con trauma e dolore associato.

<p>Rosuvastatina/ Amlodipina/</p>	<p>Rosulod® Aristo Pharma GMBH 30 cpr riv 10 + 5 mg (€ 5,73) 30 cpr riv 10 + 10 mg (€ 7,29) 30 cpr riv 20 + 5 mg (€ 7,60) 30 cpr riv 20 + 10 mg (€ 9,15)</p> <p>Classe: A Nota Aifa 13 Ricetta: RR</p>	<p>Terapia sostitutiva in pazienti che sono adeguatamente controllati con rosuvastatina e amlodipina somministrate simultaneamente, al medesimo dosaggio della combinazione.</p> <p>Il medicinale è indicato per il trattamento dell'ipertensione in pazienti adulti ad alto rischio di primo evento cardiovascolare (per la prevenzione di eventi cardiovascolari maggiori) in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio o con una delle seguenti condizioni concomitanti:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ipercolesterolemia primaria (tipo IIa inclusa l'ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote) o dislipidemia mista (tipo IIb) in aggiunta alla dieta quando la risposta a quest'ultima e ad altri trattamenti non farmacologici (ad es. esercizio fisico, riduzione ponderale) risulta essere inadeguata; ▪ Ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote, in aggiunta alla dieta e ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad es. LDL aferesi) o quando tali trattamenti non risultano appropriati.
--	--	---

NET IN OSPEDALE

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo al pubblico	Indicazioni
<p>Burosumab</p>	<p>Crysvita® Kyova Kirin sc 10 mg/ml 1 fl (€ 3.057,67) sc 20 mg/ml 1 fl (6.114,44) sc 30 mg/ml 1 fl (9.172,11) (prezzo ex factory) Classe: H Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (centri di riferimento autorizzati alla diagnosi e trattamento dell' ipofosfatemia XLH Scheda di monitoraggio AIFA Innovazione terapeutica condizionata Medicinale Orfano</p>	<p>Trattamento dell'ipofosfatemia X-linked (XLH) con evidenza radiografica di malattia ossea, nei bambini di età pari o superiore ad un anno e negli adolescenti con sistema scheletrico in crescita.</p> <p>Indicazione rimborsata: trattamento dell'ipofosfatemia X-linked (XLH) con evidenza radiografica di malattia ossea (definita da un Rickets Severity Score ≥ 1,5), nei bambini di età compresa tra 1 e 12 anni all'avvio del trattamento e fino al raggiungimento della maturità scheletrica (Decreto n. 112/2019).</p>
<p>Dolutegravir/ Rilpivirina</p>	<p>Juluca® Viiv Healthcare 30 cpr riv 50 + 25 mg (€ 792,60 prezzo ex factory) Classe: H Ricetta: RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (infettivologo)</p>	<p>Trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti in soppressione virologica (HIV-1 RNA <50 copie/mL), in un regime antiretrovirale stabile da almeno 6 mesi, con nessuna storia di fallimento virologico e nessuna resistenza nota o sospetta a qualsiasi inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa o inibitore dell'integrasi.</p>

Rucaparib	<p>Rubraca® Clovis Oncology 60 cpr riv 200 mg 60 cpr riv 250 mg 60 cpr riv 200 mg (€ 4.150,46 prezzo ex factory). Sconto obbligatorio sul prezzo del 20% Classe: H Ricetta: RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (oncologo) Scheda di monitoraggio AIFA Medicinale Orfano</p>	<p>Indicazione rimborsata dal SSN Come monoterapia per il <u>trattamento di mantenimento</u> di pazienti adulte con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico epiteliale ad alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, in risposta (risposta completa o parziale) dopo chemioterapia a base di platino.</p> <p>Indicazione autorizzata ma non rimborsata dal SSN <u>Trattamento</u> monoterapico di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario con <u>mutazione di BRCA</u> (germinale e/o somatica), platino sensibile, in recidiva o progressione, precedentemente trattate con <u>due o più linee chemioterapiche a base di platino</u> e che non sono idonee a tollerare ulteriore chemioterapia a base di platino.</p>
Tisagenlecleucel	<p>Kymriah® Novartis Farma ev 1,2 x 10⁶- 6x10⁸ cellule 1-3 sacche (€ 320.000,00 prezzo ex factory) Classe: H Ricetta: OSP Scheda di monitoraggio AIFA Innovazione terapeutica Medicinale Orfano</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti pediatriche e giovani adulti fino a 25 anni di età con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva. • Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica. <p>Per entrambe le indicazioni è prevista una modalità di pagamento condizionato (<i>payment at results</i>) all'infusione, a sei e dodici mesi, come da condizioni negoziali</p> <p>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:</p> <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. <p>Nella regione Veneto l'unico centro individuato in possesso dei requisiti minimi è la UOC di Ematologia dell'Ospedale San Bortolo di Vicenza (Deliberazione della Giunta Regionale n. 1317 del 10/09/2019)</p>

IN ATTESA DI DEFINIZIONE DELLA RIMBORSABILITA'

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo al pubblico	Indicazioni
Ertuglifozin	<p>Steglatro® MSD Italia 28 cpr riv 5 mg (€ 71,04) 28 cpr riv 15 mg (€ 71,04) Classe: CNN RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (internista, diabetologo, endocrinologo, geriatra)</p>	<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"> • 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.

Ertuglifozin/ Metformina	Segluromet® MSD Italia 56 cpr 2,5 + 1.000 mg (€ 71,04) 56 cpr 7,5 + 1.000 mg (€ 71,04) Classe: CNN RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (internista, diabetologo, endocrinologo, geriatra)	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: <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 ertugliflozin e metformina in compresse separate.
Etinilestradiolo/ Norgestimato	Briladona® Exeltis Healthcare 21 cpr 0,035 + 025 mg (€ 14,90) Classe: CNN Ricetta: RR	Contraccezione orale. La decisione di prescrivere il farmaco deve prendere in considerazione i fattori di rischio attuali della singola donna, in particolare quelli relativi alle tromboembolie venose (TEV) e il confronto tra il rischio di TEV associato al farmaco e quello associato ad altri contraccettivi ormonali
Landiolo	Landiobloc® Amomed Pharma ev polv 300 mg 1 fl (€ 458,25) ev 10 mg/ml 2 ml 5 fl (€ 278,91) Classe: CNN Ricetta: OSP	- 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. - Tachicardia sinusale non compensatoria laddove, secondo il giudizio del medico, la frequenza cardiaca accelerata richieda un intervento specifico. - L'uso di landiololo non è indicato come terapia cronica.
Ravulizumab	Ultomiris® Alexion Pharma ev 300 mg/30 ml (€ 8.282,01) Classe: CNN Ricetta: OSP Farmaco orfano	Trattamento di pazienti adulti affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN): <ul style="list-style-type: none"> - in pazienti con emolisi e uno o più sintomi clinici indicativi di un'elevata attività della malattia; - in pazienti clinicamente stabili dopo trattamento con eculizumab per almeno gli ultimi 6 mesi.

NUOVI FARMACI EQUIVALENTI

Principi attivi	Nome Commerciale/ Descrizione	Prezzo	Classe/ Ricetta	Indicazione terapeutica
ATAZANAVIR Antivirali ad azione diretta- J05AE08	Atazanavir EG [®] , Sandoz [®] 60 cps 200 mg 30 cps 300 mg Atazanavir KRKA [®] e Mylan [®] sono in classe CNN	€ 306,57 (prezzo ex-factory) € 235,83 (prezzo ex-factory)	H RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (infettivologo)	<p>In associazione con ritonavir a basso dosaggio, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1 e di pazienti pediatrici di età ≥ 6 anni <u>in associazione con altri antiretrovirali</u>.</p> <p>Sulla base dei dati virologici e clinici a disposizione da pazienti adulti, non è atteso alcun beneficio in pazienti con ceppi resistenti a diversi inibitori delle proteasi (≥ 4 mutazioni da PI).</p> <p>La scelta di Atazanavir in pazienti adulti e pediatrici sottoposti a precedente trattamento deve essere basata sui test di resistenza virale individuale e sulla storia dei precedenti trattamenti del paziente</p>
IODIO IOFLUPANO 123I Radiofarmaci diagnostici- V09AB03	Striascan CIS BIO INTERNATIONAL [®] ev 1 fl 74 MBq/ml 1 fl 2,5 ml ev 1 fl 74 MBq/ml 1 fl 5 ml	€ 1.669,00 (prezzo ex-factory) € 2.590,77 (prezzo ex-factory)	CNN OSP	<p>Medicinale solo per uso diagnostico. Striascan[®] è indicato per rilevare la perdita di terminazioni neuronali dopaminergiche funzionali nel corpo striato:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In pazienti adulti affetti da sindromi parkinsoniane clinicamente incerte, ad esempio quelle con sintomi precoci, al fine di agevolare la differenziazione del tremore essenziale dalle sindromi parkinsoniane correlabili al morbo di Parkinson idiopatico, atrofia multisistemica e paralisi sopranucleare progressiva. Striascan[®] non consente di discriminare tra morbo di Parkinson, atrofia multisistemica e paralisi sopranucleare progressiva. • In pazienti adulti, per agevolare la differenziazione della probabile demenza a corpi di Lewy dal morbo di Alzheimer. Striascan non consente di discriminare tra demenza a corpi di Lewy e demenza da morbo di Parkinson.

<p>MITOMICINA</p> <p>Antibiotici citotossici e sostanze correlate - L01DC03</p>	<p>Mitomicina Medac[®]</p> <p>iniet 10 mg 1 fl</p> <p>Iniet 40 mg 1 fl</p>	<p>€ 13,52</p> <p>€ 47,93 (prezzo ex- factory)</p>	<p>H OSP</p>	<p>Terapia oncologica palliativa.</p> <p>L'uso endovenoso di mitomicina è indicato nel contesto di una monochemioterapia o di una chemioterapia citostatica combinata in pazienti adulti affetti da:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ carcinoma coloretale avanzato ▪ carcinoma gastrico, stadio avanzato ▪ carcinoma mammario in stadio avanzato e/o metastatico ▪ carcinoma esofageo in stadio avanzato ▪ carcinoma cervicale in stadio avanzato ▪ carcinoma bronchiale non a piccole cellule ▪ carcinoma pancreatico, stadio avanzato ▪ tumori della testa e del collo in stadio avanzato <p>Inoltre, la mitomicina è indicata per la somministrazione endovesicale per la prevenzione di recidive in pazienti adulti con carcinoma superficiale della vescica a seguito di resezione transuretrale.</p>
<p>TIMOLOLO/ TRAVOPROST</p> <p>Preparati antiglaucoma e miotici - S01ED51</p>	<p>Travoprost/Timololo Mylan[®], Zentiva[®]</p> <p>coll 5 mg + 40 mcg/ml 5 ml</p>	<p>€ 15,26</p>	<p>A RR</p>	<p>Riduzione della pressione intraoculare (PIO) in pazienti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare che rispondono insufficientemente ai beta-bloccanti topici o agli analoghi delle prostaglandine.</p>

NUOVA FORMULAZIONE

Principi attivi	Nome Commerciale/ Descrizione	Prezzo	Classe/ Ricetta	Indicazione terapeutica
<p>ILOPROST</p> <p>Antitrombotici - B01AC11</p>	<p>Iloprost Zentiva[®]</p> <p>neb 10 mcg/ml 30 fl</p>	<p>€ 871,35</p>	<p>C RRL, prescrizione di centri ospedieri o di specialisti (cardiologo, pneumologo, dermatologo, reumatologo)</p>	<p>Trattamento di pazienti adulti con ipertensione polmonare primaria classificata come III classe funzionale NYHA, per il miglioramento della capacità fisica e dei sintomi.</p>
<p>ZOLMITRIPTAN</p> <p>Antiemetici - N02CC03</p>	<p>Zolmitriptan Doc[®]</p> <p>6 cpr riv 2,5 mg</p>	<p>€ 13,59</p>	<p>A RR</p>	<p>Trattamento acuto della cefalea emicranica con o senza aura.</p> <p>In commercio è presente anche la conf da 3 cpr riv il cui costo è di € 7,54. Le altre formulazioni sono da 6 cpr orosolubili e il costo è di € 13,59 – 17,84.</p>

NUOVO DOSAGGIO

Principi attivi	Nome Commerciale/ Descrizione	Prezzo	Classe/ Ricetta	Indicazione terapeutica
ELETRIPTAN Antiemetici - N02CC06	Eletriptan Aurobindo® 30 cpr riv 20 mg Il dosaggio da 40 mg è già presente in commercio	€ 7,83	A RR	Trattamento acuto nei pazienti adulti della fase cefalalgica degli attacchi emicranici con o senza aura

SPECIALITA' A MINOR COSTO

Principi attivi	Nome Commerciale/ Descrizione	Prezzo	Classe/ Ricetta	Indicazione terapeutica
LEVONORGESTREL Contraccettivi intrauterini- G02BA03	Benilexa Gedeon Richter® 5 sist intr 20 mcg/24h	€ 950,00 190€/unità (-21% rispetto Mirena) Il costo di 1 sis intr di Mirena è di € 242,0	C USPL (uso riservato allo specialista ginecologo)	Contraccezione. Trattamento del sanguinamento mestruale abbondante. Può essere particolarmente utile per le donne con sanguinamento mestruale abbondante che richiedono una contraccezione (reversibile).

NUOVI BIOSIMILARI

Principi attivi	Nome Commerciale/ Descrizione	Prezzo	Classe/Ricetta	Indicazione terapeutica
TERIPARATIDE Ormoni paratiroidei e analoghi - H05AA02	Movymia® Crinos 1 cartuccia 20 mcg/80 mcl 28 dosi	€ 341,84 (-35% rispetto Forsteo) Il costo di Forsteo® è di € 525,90	A RR PT Nota AIFA 79	<p>▪Trattamento dell'osteoporosi <u>nelle donne in postmenopausa e negli uomini ad aumentato rischio di frattura.</u></p> <p>Nelle donne è stata dimostrata una riduzione significativa nell'incidenza delle fratture vertebrali e non, ma non delle fratture femorali.</p> <p>▪Trattamento dell'osteoporosi <u>indotta da una prolungata terapia con glucocorticoidi per via sistemica</u> in soggetti ad aumentato rischio.</p> <p>La Nota 79 prevede l'utilizzo di teriparatide solo in <u>prevenzione secondaria</u>, in soggetti con pregresse fratture</p>

BIOSIMILARI A MINOR COSTO

Principi attivi	Nome Commerciale/ Descrizione	Prezzo	Classe/ Ricetta	Indicazione terapeutica
PEGFILGRASTIM Fattori di stimolazione delle colonie - L03AA13	Pelmeg® Mundipharma sc 6 mg/0,6 ml 1 sir	€ 580,62 (-40% rispetto l'originator) Il costo degli altri biosimilari è compreso tra € 893,69 e € 968,16	A PT Aifa PHT RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (oncologo, ematologo)	Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti adulti trattati con chemioterapia citotossica per neoplasie (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche).

RICLASSIFICAZIONI DALLA CLASSE CNN

Principi attivi	Nome Commerciale/ Descrizione	Prezzo	Classe/Ricetta	Indicazione terapeutica
DOXILAMINA/ PIRIDOSSINA	Nuperal® Inibsa Ginecologia 24 cps ril mod 10 mg + 10 mg	€ 25,00	C RR	Trattamento sintomatico di nausea e vomito in gravidanza (NVP) negli adulti che non rispondono a una gestione conservativa. Limiti di impiego: la combinazione di doxilamina/piridossina non è stata studiata in caso di iperemesi gravidica.
DURVALUMAB	Imfinzi® AstraZeneca ev 1 fl 50 mg/ml 2,4 ml ev 1 fl 50 mg/ml 10 ml	€ 600,00 € 2.500,01 (prezzo ex-factory)	H OSP Scheda monitoraggio AIFA Innovazione terapeutica	Trattamento in monoterapia del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato, non resecabile, negli adulti il cui tumore presenta un'espressione di PD-L1 ≥ 1% sulle cellule tumorali e la cui malattia non è progredita a seguito di chemioradioterapia a base di platino.
DORAVIRINA	Pifeltro MSD Italia® 30 cpr riv 100 mg	€ 487,35 (prezzo ex-factory)	H RNRL prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (infettivologo)	In associazione con altri medicinali antiretrovirali, per il trattamento di adulti con infezione da HIV-1 senza evidenza di resistenza, pregressa o attuale, alla classe degli NNRTI.
DORAVIRINA/ LAMIVUDINA/ TENOFVIR	Delstrigo MSD Italia® 30 cpr riv 100 + 300 + 245 mg	€ 788,93 (prezzo ex-factory)		Trattamento di adulti con infezione da HIV-1 senza evidenza di resistenza, pregressa o attuale, alla classe degli NNRTI, lamivudina o tenofovir.
SODIO ZIRCONIO CICLOSILICATO	Lokelma® AstraZeneca os sosp 5 g 28 bs os sosp 10 g 28 bs	€ 445,97 € 891,93	C RRL prescrizione di centri osped o di specialisti: (internista, cardiologo, nefrologo)	Trattamento dell'iperkaliemia nei pazienti adulti