



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

NOTE AIFA 2004

(REVISIONE DELLE NOTE CUF)

Premessa

La classificazione dei medicinali autorizzati all'immissione in commercio, per l'individuazione di quelli che possono essere erogati a totale carico del Servizio sanitario nazionale, è stata realizzata con la Legge 24 dicembre 1993, n. 537 e con conseguenti provvedimenti applicativi del Ministero della Salute. La Commissione Unica del Farmaco (CUF) è stata investita del compito e della responsabilità di elaborare i testi di tali provvedimenti applicativi.

Con i provvedimenti «Revisione delle note» del 7 agosto 1998, la CUF ha riesaminato e modificato la prima edizione delle Note.

Nel corso degli ultimi anni, con vari provvedimenti, le Note sono state ulteriormente modificate e integrate.

Si è reso pertanto necessario procedere a questa terza revisione complessiva delle Note CUF, che ha richiesto un lungo e approfondito lavoro di revisione della letteratura scientifica.

Revisione periodica delle «Note CUF»

La revisione periodica delle «Note CUF» ha il duplice obiettivo di adeguare tempestivamente il contenuto delle Note all'evoluzione delle conoscenze – fatti salvi eventuali casi di motivata urgenza che esigano un adeguamento immediato – e di evitare continui aggiornamenti in tempi imprevedibili.

Come più volte precisato, la CUF ribadisce che le «Note» si caratterizzano come strumenti di indirizzo volti a definire, quando opportuno, gli ambiti di rimborsabilità, senza interferire con la libertà di prescrizione. In alcuni casi esse tendono a orientare le scelte terapeutiche a favore di molecole più efficaci e sperimentate, rispetto a medicinali di seconda scelta che presentano un profilo di efficacia e di sicurezza meno definito.

L'elaborazione e la finalità delle «Note» non sono una anomalia nazionale; al contrario, esse sono in linea con la prassi di autorità regolatorie europee e di altri paesi, rivestendo il significato di un indispensabile sostegno ad una corretta attività professionale.

Nel rispetto dei principi sopra esposti la CUF ha proceduto a questa terza revisione completa delle «Note», abolendo quelle non più attuali.

Criteri di stesura delle «Note CUF»

I criteri che hanno guidato la stesura delle Note si riferiscono in particolare ai seguenti casi:

- a. quando un farmaco è autorizzato per diverse indicazioni cliniche, di cui solo alcune per patologie rilevanti;
- b. quando il farmaco è finalizzato a prevenire un rischio che è significativo solo per uno o più gruppi di popolazione;
- c. quando il farmaco si presta non solo a usi di efficacia documentata, ma anche a usi impropri.

In ogni caso il contenuto delle note CUF non modifica, né può modificare, le informazioni contenute nella scheda tecnica delle singole specialità medicinali.

Ove viene specificato che la rimborsabilità dei medicinali inclusi nella nota è soggetta alla definizione di una diagnosi e di un piano terapeutico, si intende che quest'ultimo viene trasmesso in copia al medico di medicina generale e al settore farmaceutico della ASL di appartenenza del paziente.

Il metodo

Le note si ispirano ai criteri della medicina basata sulle prove di evidenza.

Si fondano cioè sui risultati di sperimentazioni cliniche randomizzate, possibilmente multiple, criticamente esaminate e su una valutazione complessiva dei dati clinico-epidemiologici disponibili.

Il testo "regolatorio" di ogni singola Nota (executive summary) è accompagnato da un testo articolato dove sono riportate le motivazioni e i criteri applicativi delle singole Note e dalle voci bibliografiche essenziali, che hanno scientificamente motivato l'assunzione delle decisioni in merito.

In questa terza revisione delle Note si è posta molta attenzione a semplificare lo stile della redazione e a facilitare l'interpretazione, usando un linguaggio ed una terminologia più strettamente correlate e vicine alla pratica della medicina generale.

Il percorso

Il criterio ispiratore del percorso seguito è stato quello di creare un clima di condivisione scientifica e culturale del «sistema Note», capace di favorire una ragionata flessibilità d'uso delle note stesse e di evitare contrasti e rigidità applicative che potrebbero tradursi in disagi e inconvenienti per i pazienti.

Il percorso adottato è stato il seguente:

1. incontri propedeutici alla revisione con le organizzazioni professionali più rappresentative (Ordine dei medici e componenti mediche di medicina generale e ospedaliera, farmacisti privati e ospedalieri), finalizzati ad un confronto approfondito sulle questioni di carattere generale;
2. incontro propedeutico alla revisione con i rappresentanti di Farmindustria finalizzato all'approfondimento di questioni generali e al tema dell'informazione sui farmaci;
3. presentazione e discussione del documento elaborato dalla CUF «Revisione delle Note» con tutti i rappresentanti delle associazioni e delle istituzioni sopra indicate, prima della adozione del provvedimento definitivo.

Le novità

La revisione delle note CUF ha assunto nel tempo una modificazione sia scientifica che culturale.

Originariamente pensate come strumento di governo della spesa, le note sono progressivamente diventate strumento per assicurare la appropriatezza di impiego dei farmaci e per migliorare le strategie assistenziali.

L'attuale revisione delle note apre una "Terza fase" nel senso che alcune Note vengono collegate a progetti di ricerca di "outcome – research", legando quindi assistenza e ricerca per fare in modo che la pratica di medicina generale diventi parte strutturale del processo regolatorio.

L'esempio più emblematico di tale cambiamento è rappresentata dalla Nota 13 che introduce il criterio della adozione delle carte di rischio cardiovascolare ai fini della rimborsabilità dei farmaci, con l'obiettivo di individuare il rischio cardiovascolare assoluto in ogni singolo paziente e di istituire una adeguata strategia preventiva che colleghi stili di vita e terapie farmacologiche.

Si consolida in questo modo una metodologia che è già stata applicata con successo ai farmaci per il morbo di Alzheimer (Progetto CRONOS), all'impiego di interferone e ribavirina per l'epatite C (Progetto IMPROVE) e all'uso dei farmaci biologici nell'artrite reumatoide (Progetto ANTARES).

Questa terza revisione delle Note CUF contiene cinque nuove note (Nota 9 bis – sindromi coronariche acute, Nota 79 bis – ormoni paratiroidei, Nota 85 – farmaci per il morbo di Alzheimer, Nota 87 – farmaci per l'incontinenza urinaria, Nota 89 – antistaminici), mentre tre Note sono state eliminate (Nota 48 bis- ranitidina bismuto, Nota 55 bis – aminoglicosidi inseriti nella Nota 55, nota 58 – ossigeno terapeutico in attesa di un provvedimento specifico).

Le note complessivamente sono 41 e il contenuto regolatorio e scientifico di alcune di esse risulta profondamente modificato.

Programma di verifica e formazione

L'impatto dell'applicazione del sistema delle note nell'ambito della medicina generale è sottoposto a un programma di verifica, attraverso il monitoraggio delle prescrizioni nell'ambito dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OSMED).

E' auspicabile che sia programmata, a livello regionale e locale, un'attività di formazione sulla corretta applicazione delle note rivolta ai medici di medicina generale, ospedalieri e ai farmacisti, con l'obiettivo di promuovere comportamenti appropriati e uniformi, fra i diversi settori del SSN e in particolare dei medici ospedalieri e degli specialisti.

Le note rispecchiano gli orientamenti che risultano appropriati nell'impiego della maggior parte dei medicinali. Tuttavia, la variabilità delle patologie può determinare l'inapplicabilità di una nota al singolo paziente. In questi casi gli organismi della ASL, nella loro funzione di analisi e verifica, dovrebbero adottare un atteggiamento flessibile prendendo in considerazione non tanto il singolo caso quanto la globalità delle applicazioni in un dato contesto.

NOTA 1

<p>Gastroprotettori:</p> <ul style="list-style-type: none">- misoprostolo- esomeprazolo- lansoprazolo- omeprazolo- pantoprazolo- rabeprazolo	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti:</i></p> <p>per la prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore</p> <ul style="list-style-type: none">▪ in trattamento cronico con FANS non selettivi (non con COXIB);▪ in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi <p>purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante;▪ concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici;▪ oltre 75 anni di età. <p>Gli inibitori di pompa, fatte salve le indicazioni della nota 48, ed il misoprostolo non sono rimborsati quando prescritti in associazione con i COXIB.</p>
---	--

Motivazioni e criteri applicativi

È noto come il trattamento cronico con i FANS possa determinare un aumentato rischio di ulcera peptica e delle sue complicanze gravi (emorragia, perforazione, ostruzione). Il rischio di ospedalizzazione per una complicanza grave è stimato fra l'1 e il 2% per anno, e aumenta fino a 4-5 volte nelle categorie a rischio sopra specificate; il rischio è particolarmente elevato se i FANS sono associati ad anticoagulanti (1).

Data la rilevanza clinica della tossicità gastroduodenale indotta dai FANS, numerosi sono stati gli studi che hanno valutato l'efficacia di una "gastroprotezione" utilizzando gli analoghi delle prostaglandine (misoprostolo) e gli anti secretivi (inibitori di pompa e H₂ – antagonisti).

Misoprostolo

L'efficacia del misoprostolo nel ridurre l'incidenza delle complicanze gravi (emorragie, perforazioni e ostruzione pilorica) della gastropatia da FANS è stata dimostrata in uno studio (MUCOSA *trial*) di grandi dimensioni (8.853 pazienti) che ha documentato una riduzione del 40% di dette complicanze rispetto al placebo (2). Una metanalisi di 24 studi che ha valutato l'efficacia del misoprostolo non in base alla riduzione delle complicanze ma solo in base alla riduzione dell'incidenza di ulcere gastriche o duodenali diagnosticate endoscopicamente ha confermato detta efficacia (NNT = 8) per prevenire un'ulcera gastrica e (NNT = 30) per prevenire un'ulcera duodenale.

Il misoprostolo somministrato alla dose di 800 µg ha però una tollerabilità scarsa (dispepsia, dolore addominale, diarrea) e nel *trial* MUCOSA (2) i pazienti che sospendevano il trattamento per disturbi gastrointestinali erano più numerosi fra quelli trattati con misoprostolo più FANS (27,4%) che fra quelli trattati con FANS più placebo (20,1% p<0,001).

Inibitori della pompa protonica

Numerosi studi hanno dimostrato che nei soggetti trattati con FANS, dosi standard di inibitori della pompa protonica riducono significativamente l'incidenza di ulcere gastriche e duodenali diagnosticate all'endoscopia rispetto al placebo (3-6). Due di essi meritano particolare attenzione. Nel primo l'omeprazolo è stato confrontato con ranitidina (7) e, nel secondo, con misoprostolo (8) in due *trial* con uguale disegno sperimentale. In tutti e due gli studi (ASTRONAUT e OMNIUM *trials*) venivano studiati soggetti che a seguito della terapia con FANS presentavano una ulcera peptica o almeno 10 erosioni gastriche o duodenali. Ognuno dei due *trial* esaminava due fasi: a) la guarigione delle lesioni da FANS già presenti; e b) la prevenzione della ricomparsa delle lesioni durante ritrattamento con i FANS. In entrambe le fasi la terapia con l'omeprazolo si è dimostrata più efficace del farmaco di confronto (rispettivamente, ranitidina e misoprostolo) sia nel guarire le ulcere sia nel prevenire le recidive.

Detti risultati vanno però valutati con prudenza in quanto entrambi gli studi presentano limiti metodologici rilevanti quali: 1) la dimostrazione di maggiore efficacia è basata su parametri surrogati, infatti gli studi hanno utilizzato come "end-point" terapeutico la riduzione del numero di ulcere endoscopiche e dei sintomi dispeptici e non delle complicanze gravi che sono il parametro clinico più rilevante cui mira la profilassi farmacologica: non è cioè la stessa cosa prevenire un'ulcera visibile alla endoscopia routinaria in uno studio clinico e prevenire una complicanza grave (emorragia, perforazione, ostruzione); 2) le dosi utilizzate con i farmaci di riferimento (400 µg/d per il misoprostolo e 300 mg/d per la ranitidina) sono probabilmente inadeguate; infine, 3) è mancata soprattutto una attenta considerazione alla presenza o meno nei pazienti trattati di una infezione da *H. pylori*. Lo stato di portatore o meno di una tale infezione può, infatti, avere grande rilevanza. Una recente metanalisi condotta su 16 studi dimostra, infatti, in modo convincente come sia l'infezione da *H. pylori* sia l'impiego di FANS tradizionali possano aumentare il rischio di causare un'ulcera peptica o un sanguinamento gastrico in modo indipendente, avendo un effetto sinergico nell'aggravare il rischio di ulcera peptica e sanguinamento quando entrambi i fattori di rischio sono presenti nello stesso paziente (9).

La superiore efficacia dell'inibitore di pompa rispetto a misoprostolo e a dosi usuali di H₂ bloccanti nel prevenire le ulcere da FANS potrebbe cioè essere in parte solo apparente e dovuta a una diversa distribuzione dei pazienti con infezione nella popolazione studiata (10-12).

L'importanza dell'infezione da *H. pylori* nella strategia di prevenzione del sanguinamento gastrico causato dai FANS tradizionali e dall'ASA a basso dosaggio è dimostrato da uno studio recente che ha rilevato come nei pazienti con infezione da *H. pylori* e una storia di sanguinamento gastrico, l'eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori* risulti equivalente all'omeprazolo nel prevenire una recidiva del sanguinamento gastrico nei pazienti che assumono ASA a basse dosi (probabilità di recidiva del sanguinamento a sei mesi 1,9% con eradicazione e 0,9% con omeprazolo). Mentre nei pazienti che assumono naprossene al posto dell'ASA a basse dosi l'inibitore di pompa risulta più efficace della semplice eradicazione (probabilità di recidiva del sanguinamento a 6 mesi 18,8% con l'eradicazione e 4,4% con omeprazolo) (13).

Nei pazienti con storia di sanguinamento gastrico e che devono continuare una profilassi secondaria con ASA a basse dosi l'eradicazione dell'infezione probabilmente si pone perciò come la strategia profilattica più conveniente della somministrazione di un inibitore di pompa. Non è chiaro se l'eradicazione vada comunque eseguita in tutti i pazienti infetti che fanno uso cronico di FANS tradizionali.

Una metanalisi recente ha dimostrato che il rischio emorragico da ASA impiegato come antiaggregante è assai basso (una emorragia ogni 117 pazienti trattati con 50-162 mg/die di ASA per una durata media di 28 mesi) (14). Pertanto, una gastroprotezione farmacologica generalizzata non è giustificata. I *trial* considerati nella metanalisi escludevano però i pazienti ad alto rischio emorragico. In mancanza di dati relativi a questi pazienti, se si estrapola ad essi l'aumento di emorragie o ulcere da FANS nei soggetti a rischio (4-5 volte quello di base), la gastroprotezione nei soggetti a rischio emorragico trattati "long-term" con ASA potrebbe essere giustificata specie in presenza dei fattori di rischio più rilevanti (emorragia pregressa e pazienti in trattamento con anticoagulanti e cortisonici). Nei pazienti con infezione da *Helicobacter pylori* risulta indicata l'eradicazione (13). Non è invece appropriato l'uso di preparazioni "gastroprotette" o tamponate di ASA, che hanno un rischio emorragico non differente da quello dell'ASA standard (15).

Gli H2-inibitori non sono stati inclusi tra i farmaci indicati per la prevenzione e il trattamento del danno gastrointestinale da FANS perché in dosi standard non riducono significativamente l'incidenza delle ulcere gastriche (3), che sono le più frequenti fra quelle da FANS (16) anche se hanno efficacia pressochè uguale a quella del misoprostolo sulle ulcere duodenali. Una revisione non sistematica del danno gastrointestinale da FANS non raccomanda gli H2 – inibitori per la prevenzione dei danni gastrointestinali da FANS; li ammette per la terapia delle ulcere previa sospensione dei FANS, ma non se si seguivano i FANS (17). I dati clinici citati non possono essere applicati ai COXIB.

Va segnalato come in uno studio in pazienti con storia di sanguinamento gastrico recente, il trattamento per sei mesi con omeprazolo più diclofenac si sia dimostrato egualmente efficace rispetto al celecoxib nel prevenire la ricorrenza del sanguinamento gastrico (18).

Al momento non vi sono ulteriori dati sulla letteratura scientifica internazionale che documentino un'efficacia nella gastroprotezione con misoprostolo e/o inibitori della pompa protonica nei confronti del danno gastrointestinale da COXIB.

NOTA 2

<p>Acidi biliari:</p> <ul style="list-style-type: none"> - chenourso-desossicolico - taurourso-desossicolico - urso-desossicolico 	<p><i>La prescrizione nelle epatopatie croniche colestatiche a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - cirrosi biliare primitiva; - colangite sclerosante primitiva; - colestasi associata alla fibrosi cistica o intraepatica familiare; - calcolosi colesterinica. <p>La prescrizione di acidi biliari non è rimborsata dal SSN per il trattamento della semplice dispepsia. Il trattamento con acidi biliari non è rimborsato nei pazienti con epatite cronica virale ed in quelli con coliche ravvicinate o gravi per i quali è indicata la colecistectomia.</p>
--	---

Motivazioni e criteri applicativi

Le prime tre indicazioni si riferiscono a epatopatie croniche nelle quali modificazioni quali-quantitative della funzione biligenetica hanno un ruolo patogenetico molto importante, determinando alterazioni anatomiche e funzionali del fegato (epatopatie colestatiche). L'impiego degli acidi urso- e taurourso-desossicolico nelle epatopatie croniche colestatiche è limitato a quelle per le quali si trovano in letteratura evidenze di efficacia terapeutica in termini di miglioramenti anatomici, clinici e di sopravvivenza significativi o, nel caso di malattie prive di altre terapie utili, anche marginali. Tali evidenze, non univoche (1) ma nettamente prevalenti (2-5) per la cirrosi biliare primitiva (l'acido ursodesossicolico è stato recentemente approvato per la terapia di questa malattia dalla *Food and Drug Administration*), sono meno chiare ma non inesistenti per le altre epatopatie colestatiche in nota (5-7). Le sperimentazioni controllate e randomizzate hanno invece dimostrato che l'acido ursodesossicolico non è efficace nelle epatiti croniche virali, nelle quali non favorisce l'eliminazione dell'RNA del virus C e non migliora le lesioni istologiche (5,8-10).

La calcolosi colesterinica potenzialmente trattabile con acidi biliari è caratterizzata da calcoli singoli o multipli (diametro uguale o inferiore a 1 cm), radiotrasparenti, con colecisti funzionante, pazienti non obesi con sintomatologia modesta (coliche non molto frequenti o severe). Altra indicazione è la presenza in colecisti di frammenti di calcoli post-litotripsia.

Nella colelitiasi, la terapia con sali biliari ottiene la dissoluzione dei calcoli solo in una parte dei pazienti, variabile in relazione a fattori diversi (dimensioni dei calcoli, funzionalità della colecisti, ecc.); è seguita frequentemente dalla formazione di nuovi calcoli (50-60% a 5 anni) (11); non trova indicazione nei pazienti con coliche ravvicinate o severe, per i quali è necessaria la colecistectomia. Bisogna anche considerare che l'alternativa chirurgica, laparoscopica o con minilaparotomia, è risolutiva e a basso rischio. Si ritiene opportuno limitare l'uso dei sali biliari ai pazienti con caratteristiche definite "ottimali" per la dissoluzione dei calcoli, che raggiunge in questi casi percentuali fra il 48% e il 60% (12). Le caratteristiche sopra ricordate sono presenti in circa il 15% dei pazienti (11).

NOTA 5

Enzimi pancreatici: - pancrelipasi	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è consentita nei pazienti in una delle seguenti condizioni comportanti maldigestione e malassorbimento di grassi e proteine:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- insufficienza pancreatica esocrina conseguente a pancreatite cronica;- pancreatectomia;- neoplasie del pancreas;- fibrosi cistica. <p>La prescrizione di enzimi pancreatici non è rimborsata dal SSN per il trattamento della semplice dispepsia.</p>
---------------------------------------	--

Motivazioni e criteri applicativi

La supplementazione orale con enzimi pancreatici si rende necessaria per compensare la ridotta o assente secrezione causata da varie malattie del pancreas con maldigestione e malassorbimento di grassi e proteine.

L'acidità gastrica ed il calore possono inattivare le preparazioni contenenti enzimi pancreatici, che dovrebbero essere assunti durante i pasti e con bevande non calde. Attualmente le preparazioni disponibili sono "gastroprotette" per cui non serve associare alla supplementazione di enzimi pancreatici anche inibitori della secrezione acida gastrica o antiacidi.

La posologia è regolata sulla base del numero di scariche alvine, la consistenza e la quantità delle feci riferite dal paziente che assume la terapia sostitutiva con gli enzimi pancreatici.

Gli enzimi pancreatici possono provocare irritazione perianale, se assunti in dosaggio eccessivo e periorale e se trattenuti in cavità orale. Possono anche causare nausea, vomito, gonfiore addominale e, raramente, iperuricemia ed iperuricosuria.

NOTA 8

- levocarnitina	<p><i>La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- carenza primaria di carnitina;- carenza di carnitina secondaria a trattamento dialitico. <p>La prescrizione di levocarnitina non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.</p>
-----------------	---

Motivazioni e criteri applicativi

La carnitina è un costituente essenziale dell'organismo e svolge un ruolo di rilievo nel metabolismo energetico a livello mitocondriale; il SSN garantisce pertanto la gratuità dell'erogazione per coloro che hanno carenza primaria di carnitina, evidenziata mediante dosaggio della carnitina nel plasma o in biopsie muscolari. I valori normali di carnitina nel plasma sono di circa 25 µmol/L nell'infanzia e di 54 µmol/L nell'età adulta (1); nella pratica clinica viene posta diagnosi di carenza primaria per livelli ematici inferiori a 2 µmol/L o per concentrazioni tissutali minori del 10-20% rispetto ai valori normali (2,3).

Una carenza secondaria può verificarsi durante trattamento dialitico. Sono state pubblicate 3 ricerche (4-6) (anche se condotte su un numero limitato di pazienti), in cui è stata dimostrata la possibilità di ridurre la posologia dell'eritropoietina in circa il 50% dei casi trattati con 1 grammo di levocarnitina per via endovenosa a fine dialisi. La levocarnitina può pertanto essere usata in regime ospedaliero anche domiciliare, quando sia stato ottimizzato l'apporto di ferro, per ridurre la posologia dell'eritropoietina e per migliorare l'insufficiente risposta alla terapia con eritropoietina che si verifica in alcuni pazienti. Il trattamento con levocarnitina dovrebbe essere sospeso se, dopo 4 mesi di terapia, non sia stato possibile dimostrare una riduzione della posologia dell'eritropoietina.

Bibliografia

1. Bremer J. The role of carnitine in intracellular metabolism. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990;**28**:297-301.
2. Pons R, et al. Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. *J Clin Neurol* 1995;**10**(Suppl 2):S8-21.
3. Famularo G, et al. Carnitine deficiency: primary and secondary syndromes. In: De Simone C, Famularo G, eds. Carnitine today. Hidelberg: Springer-Verlag, 1997:119-61.
4. Kletzmayer J, et al. Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients. *Kid Intern* 1999;**55** (Suppl 9):S93-106.
5. Labonia WD, et al. L-Carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995;**26**:757-64.
6. Caruso U, et al. Effects of L-Carnitine on anemia in aged hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin: a pilot study. *Dial Transplant* 1999;**27**:498-506.

NOTA 9

Antiaggreganti: - ticlopidina	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- in associazione all'ASA a basse dosi, in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica con impianto di <i>stent</i>, per il mese successivo all'intervento;- in alternativa all'ASA, in pazienti che non possano assumere ASA per pregresse manifestazioni da ipersensibilità, recidiva di eventi ischemici cerebrali durante terapia con ASA o ulcera gastroduodenale;- nel trattamento della trombosi della vena centrale della retina.
----------------------------------	---

Nei casi che non rispondono alle condizioni sopra citate la terapia di scelta è quella con ASA a basse dosi.
--

Motivazioni e criteri applicativi

È stato dimostrato che l'associazione tra ticlopidina e ASA è più efficace della sola aspirina o della terapia anticoagulante orale nel prevenire la ristenoasi delle angioplastiche coronariche a cui è stato applicato uno stent (1,2).

La ticlopidina esercita un'azione antiaggregante (con meccanismo differente da quello dell'ASA) che si manifesta nella riduzione di eventi ischemici in gruppi di pazienti affetti da patologia vascolare in vari distretti arteriosi. Dal momento che la documentazione scientifica a favore dell'ASA continua ad essere preponderante (3, 4) rispetto a quella della ticlopidina e che, alla luce delle indicazioni proposte nelle principali linee-guida internazionali (5, 8), il rapporto costo-beneficio è decisamente a favore dell'ASA, è preferibile prescrivere l'ASA a basse dosi a tutti i pazienti per i quali è indicato un trattamento antiaggregante, riservando la ticlopidina per coloro che non possono assumere l'ASA per vari motivi.

Prima che la ticlopidina fosse disponibile, la trombosi subacuta di stent, spesso provocando eventi cardiaci maggiori, era riportata in 3,5-8,6% dei pazienti. In pazienti ad alto rischio con impianto di stent Palmaz-Schatz, il trattamento con ticlopidina+aspirina ha ridotto gli *end-point* cardiaci primari (*end-point* composto di morte cardiaca, infarto miocardico, bypass coronario e angioplastica ripetuta) dal 6,2% (terapia anticoagulante standard) all'1,6% (9). L'occlusione degli stent si verifica nel 5,4% nel gruppo ricevente terapia anticoagulante e nello 0,8% del gruppo ricevente terapia antiaggregante.

Gli effetti favorevoli della ticlopidina erano confermati dallo studio STARS (Stent Antithrombotic Regimen Study), che ha confrontato l'effetto dell'aspirina (325 mg al dì), la combinazione di aspirina (325 mg al dì) più ticlopidina (500 mg al dì per un mese), e di aspirina (325 mg al dì) più warfarin sugli eventi ischemici precoci. Solo lo 0,5% dei pazienti assegnati alla terapia aspirina+ticlopidina raggiungeva l'*end-point* composito primario a 30 giorni di morte, trombosi angiografica, rivascolarizzazione della lesione trattata, o infarto miocardico rispetto a 3,6% dei pazienti assegnati alla sola aspirina e il 2,7% dei pazienti assegnati a aspirina+warfarin. I risultati dello studio suggeriscono che il pretrattamento di 24 ore con ticlopidina permette una più efficace inibizione dell'attivazione piastrinica rispetto alla più breve durata di trattamento (10). Una grave leucopenia, spesso reversibile all'interruzione del trattamento, è la complicanza principale (circa dell'1% dei pazienti) del trattamento con ticlopidina (11). Si può verificare anche la porpora trombotica trombocitopenica (11).

Il rischio di alterazioni ematologiche anche gravi, leucopenia e/o piastrinopenia rende indispensabile nei pazienti trattati con ticlopidina un monitoraggio periodico dell'emocromo citometrico.

NOTA 9 BIS

Antiaggreganti: - clopidogrel	<p><i>La prescrizione a carico del SSN su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile fino a 12 mesi, dei centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano è limitata ai pazienti con:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- sindromi coronariche acute senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto del miocardio senza onda Q) in associazione con ASA a basse dosi. <p>La prescrizione di clopidogrel non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.</p>
----------------------------------	---

Motivazioni e criteri applicativi.

Clopidogrel è un antiaggregante piastrinico della classe delle tienopiridine (come la ticlopidina).

Il meccanismo d'azione, diverso da quello dell'acido acetilsalicilico, si esplica in quanto il suo metabolita attivo si lega irreversibilmente al recettore per ADP presente sulla superficie piastrinica inibendo il rilascio dei composti contenuti nei granuli densi piastrinici (Ca^{++} , 5HT e nuovo ADP) e di quelli contenuti nei granuli α (fibrinogeno e trombospindina).

L'effetto antiaggregante di clopidogrel dipende dalla concentrazione ematica: una significativa inibizione della aggregazione piastrinica si ottiene dopo un carico di 300 mg seguito da un dosaggio di mantenimento di 75 mg /die (1, 2). Dosi più elevate non determinano maggiore attività.

Lo studio CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) (3, 4) ha valutato l'efficacia e la sicurezza di clopidogrel associato all'aspirina in pazienti con sindromi coronariche acute senza soprasslivellamento del tratto ST, che presentano un'elevata incidenza di eventi vascolari gravi. Un totale di 12.562 pazienti con comparsa di sintomi entro 24 ore, sono stati randomizzati a ricevere clopidogrel (dosaggio di carico: 300 mg, seguiti da dosaggio di mantenimento: 75 mg/die: n = 6.259) o placebo (n = 6.303), oltre all'aspirina per 3-12 mesi. L'*end-point* primario (morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio non fatale, ictus) è stato raggiunto nel 9,3% dei pazienti del gruppo clopidogrel e nell'11,4% nel gruppo placebo. L'*end-point* secondario (ischemia refrattaria) si è presentato nel 16,5% dei pazienti nel gruppo clopidogrel e nel 18,8% dei pazienti del gruppo placebo. L'incidenza in ospedale di grave ischemia, ischemia refrattaria, insufficienza cardiaca, rivascolarizzazione è risultata più bassa nel gruppo clopidogrel. Nel gruppo trattato con clopidogrel l'incidenza di sanguinamenti maggiori è stata del 3,7% contro il 2,7% del gruppo placebo. Il sanguinamento grave, con pericolo per la vita, si è avuto nel 2,2% versus 1,8%, l'ictus emorragico nello 0,1%, versus 0,1%, rispettivamente. L'antiaggregante piastrinico clopidogrel si è mostrato efficace nei pazienti con sindromi coronariche acute senza soprasslivellamento ST con accettabile profilo di sicurezza.

I risultati indicano che con l'aggiunta di clopidogrel alla terapia standard, dopo 9-12 mesi di trattamento, si ottiene una diminuzione di mortalità cardiovascolare, infarto e ictus pari a un quinto. Anche gli episodi di ischemia ricorrente e quelli di scompenso cardiaco, successivi alla sindrome coronarica acuta, sono risultati ridotti in modo significativo. Si tratta di vantaggi essenziali per migliorare in modo decisivo la terapia delle sindromi coronariche acute che ogni anno, in Italia, costringono al ricovero 80 mila persone. I risultati del CURE sono applicabili a tutti i pazienti, uomini e donne di qualsiasi età, qualunque sia la terapia che stanno seguendo in quel momento (4-5).

Il farmaco può indurre rari casi di trombocitopenia (0,2%) e/o leucopenia (0,1%), talora grave (0,04%), ma l'effetto collaterale più temibile è rappresentato da episodi di sanguinamento talora anche gravi e richiedenti trattamenti salvavita o trasfusionali.

Particolare attenzione va riservata al trattamento di pazienti ad alto rischio emorragico (pregressa ulcera peptica, varici esofagee).

NOTA 10

<ul style="list-style-type: none">- acido folico- cianocobalamina- idrossicobalamina	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti con:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- anemie megaloblastiche dovute a carenza di vitamina B12 e/o di folati. <p>La prescrizione di acido folico e vitamina B12 non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.</p>
--	---

NOTA 11

<ul style="list-style-type: none">- acido folinico e suoi analoghi	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- recupero (rescue) dopo terapia con antagonisti dell'acido diidrofolic; e- chemioterapia antinfettiva di associazione con pirimetamina. <p>La prescrizione di acido folinico e dei suoi analoghi non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.</p>
--	--

Motivazioni e criteri applicativi

L'erogazione di acido folinico a totale carico del SSN è consentita nelle seguenti formulazioni ed indicazioni:

- a) nelle forme orali ed in quelle iniettabili per uso ospedaliero, per contrastare la tossicità a livello del midollo emopoietico, della mucosa gastrointestinale e della cute dopo somministrazione a scopo antitumorale del metotrexato, antagonista della diidrofolato riduttasi;
- b) nelle forme iniettabili per uso ospedaliero, in associazione a 5FU, per modularne l'efficacia terapeutica.

L'utilizzo del farmaco per altre indicazioni non ha motivazioni ai fini dell'ammissione alla rimborsabilità.

NOTA 12

<p>Eritropoietina e nuove preparazioni:</p> <ul style="list-style-type: none">- darbepoetina α- epoetina α- epoetina β	<p><i>La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- trattamento dell'anemia (Hb < 11 g/dL) associata ad insufficienza renale cronica in bambini e in adulti sia in trattamento dialitico sia in trattamento conservativo; quando Hb > 12 g/dL il trattamento deve essere interrotto;- trattamento dell'anemia (Hb < 10 g/dL ma non < 8 g/dL) nei pazienti oncologici che ricevono chemioterapia antitumorale; in caso di Hb < 8 g/dL è indicata l'emotrasfusione;- trattamento dell'anemia (Hb < 10 g/dL o riduzione dell'emoglobina \geq 2 g/dL durante un qualsiasi periodo di 4 settimane di trattamento) nei pazienti trapiantati di fegato o con diagnosi clinica o istologica di cirrosi, che ricevono ribavirina in combinazione con interferone standard o peghilato e che presentano risposta virologica alla terapia;- in pazienti HIV pluritratati con anemia (Hb < 8,5 g/dL) nei quali l'uso di farmaci anemizanti è l'unica alternativa terapeutica. <p>La prescrizione di epoetina α e β e darbepoetina α non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.</p>
---	--

Motivazioni e criteri applicativi

L'impiego dell'eritropoietina per l'emodonzione ai fini dell'autotrasfusione è limitato all'ambiente ospedaliero.

La ribavirina, impiegata nel trattamento dell'epatite cronica da HCV induce universalmente anemia emolitica seppure con gravità eterogenea. Il 9% dei soggetti inclusi in *trial* clinici sulla terapia dell'epatite cronica da HCV che assumevano ribavirina ha richiesto riduzione della dose o interruzione del farmaco (1, 2). Una riduzione della dose di ribavirina è risultata negli stessi studi correlata ad una marcata diminuzione delle probabilità di risposta sostenuta (1, 2). Uno studio ha dimostrato che la somministrazione di eritropoietina è in grado di mantenere elevati livelli di emoglobina e dosi elevate di ribavirina in pazienti con anemia (3, 4). L'effetto dell'aderenza alla terapia sulle percentuali di risposta sostenuta e l'efficacia dei trattamenti anti epatite, anche in pazienti con malattia epatica avanzata (1, 2) in cui una risposta al trattamento è estremamente e rapidamente produttiva in termini di anni di vita salvati, sono stati ampiamente dimostrati. Si ritiene pertanto utile, in accordo con le linee guida internazionali (5), di consentirne l'uso come terapia aggiuntiva alla terapia con ribavirina, ma solo in gruppi di pazienti selezionati con risposta virologica alla terapia.

La risposta virologica è definita come negativizzazione della viremia HCV con PCR qualitativa o decremento rispetto al basale di almeno 1 logaritmo dopo meno di un mese di terapia o di due logaritmi dopo meno di tre mesi di terapia. La posologia e la frequenza della somministrazione andrà adattata sulla risposta del singolo paziente in maniera tale da mantenere livelli di emoglobina stabili (con decrementi inferiori ai 2 g/dL in 4 settimane e > 10 g/dL) durante il trattamento.

L'anemia indotta dai farmaci antiretrovirali può limitarne l'impiego laddove le opzioni terapeutiche siano già ridotte. In tale contesto è stata ampiamente dimostrata l'utilità dell'eritropoietina in termini di miglioramento della qualità di vita e dell'anemia. La posologia e la frequenza della somministrazione andrà adattata sulla risposta del singolo paziente in maniera tale da mantenere livelli di emoglobina stabili (> 8,5 g/dL) durante il trattamento (6,7).

NOTA 13

<p>Ipolipemizzanti:</p> <p>Fibrati:</p> <ul style="list-style-type: none">- bezafibrato- fenofibrato- gemfibrozil <p>Statine:</p> <ul style="list-style-type: none">- atorvastatina- fluvastatina- pravastatina- rosuvastatina- simvastatina <p>Altri ipolipemizzanti ed ipotrigliceridemizzanti:</p> <ul style="list-style-type: none">- omega-3-etil-esteri	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- dislipidemie familiari: bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil, simfibrato; atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina; omega-3-tricliceridi - ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta:<ul style="list-style-type: none">▪ in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore [rischio a 10 anni \geq 20% in base alle Carte di Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità] (prevenzione primaria);▪ in soggetti con coronaropatia documentata o pregresso ictus o arteriopatia obliterante periferica o pregresso infarto o diabete (prevenzione secondaria);atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina; - in soggetti con pregresso infarto del miocardio (prevenzione secondaria); omega-3-etil-esteri <p>Limitatamente all'utilizzazione degli alti dosaggi di atorvastatina (40 mg) e di rosuvastatina (40 mg), la prescrizione e la rimborsabilità sono consentite, solo su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, allo scopo di una più adeguata valutazione della tollerabilità e del profilo di beneficio-rischio.</p> <p>L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale. Lo stesso, comunque, va inserito in un contesto più generale di controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attività fisica, etc.). La strategia terapeutica (incluso l'impiego delle statine) va definita in base alla valutazione del rischio cardiovascolare globale e non di ogni singolo fattore di rischio, facendo riferimento alle Carte di Rischio Cardiovascolare elaborate dall'Istituto Superiore di Sanità all'interno del Progetto Cuore (www.cuore.iss.it). Le Carte del Rischio dell'ISS saranno sottoposte a continua verifica ed aggiornamento e sono collegate con un progetto di ricerca denominato RiACE (Rischio Assoluto Cardiovascolare-Epidemiologia) promosso dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in collaborazione con il Ministero della Salute e le Regioni per verificare nella pratica assistenziale della Medicina Generale la trasferibilità, l'applicabilità, i carichi assistenziali e gli esiti della prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria.</p>
---	--

Motivazioni e criteri applicativi

Dislipidemie familiari

Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica a carattere autosomico (recessivo, dominante o co-dominante a seconda della malattia) caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche del sangue e da una grave e precoce insorgenza di malattia coronaria. Le dislipidemie sono state finora distinte secondo la classificazione di Frederickson, basata sull'individuazione delle frazioni lipoproteiche aumentate. Più recentemente è stata proposta una classificazione basata sull'eziologia molecolare e sulla patofisiologia delle alterazioni lipoproteiche (chilomicronemia, disbetalipoproteinemia, iperlipemia combinata, ipertrigliceridemia, carenza della lipasi epatica, ipercolesterolemia, difetto di ApoB100). La rarità di alcune di queste forme, la complessità della classificazione e dell'inquadramento genetico e l'elevato rischio di eventi cardiovascolari precoci suggeriscono di fare riferimento a centri specializzati cui indirizzare i pazienti ai quali viene formulata un'ipotesi diagnostica di dislipidemia familiare. Per i pazienti con diagnosi accertata di dislipidemia familiare tutti i farmaci ipolipemizzanti sono in fascia A.

Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore [rischio a 10 anni \geq 20% in base alle carte di rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità].

Nelle malattie cardiovascolari non è individuabile una causa unica. Sono noti diversi fattori che aumentano nella persona il rischio di sviluppare la malattia e predispongono l'organismo ad ammalarsi. I più importanti sono: abitudine al fumo di sigaretta, diabete, valori elevati della colesterolemia, ipertensione arteriosa, età e sesso e, inoltre, la scarsa attività fisica, l'obesità e la familiarità alla malattia.

L'entità del rischio che ogni persona ha di sviluppare la malattia dipende dalla combinazione dei fattori di rischio o meglio dalla combinazione dei loro livelli.

Vengono considerati a rischio elevato i soggetti che, in base alla combinazione dei 6 principali fattori (età, sesso, diabete, fumo, valori di pressione arteriosa e di colesterolemia), abbiano un rischio uguale o maggiore del 20% di sviluppare un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni. Tale rischio può essere stimato utilizzando la carta del rischio cardiovascolare elaborata dall'Istituto Superiore di

Sanità (Progetto Cuore, www.cuore.iss.it). Starà al giudizio del medico modulare verso il basso la stima del rischio nei pazienti ipercolesterolemici nei quali è già in atto un controllo farmacologico o non farmacologico di altri fattori di rischio (obesità, ipertensione, diabete). In tali casi, il medico potrà decidere quale o quali trattamenti farmacologici privilegiare, anche in base ai livelli dei diversi fattori considerati, non essendo proponibile assumere medicine per ognuno di essi.

Solo per due molecole (pravastatina e simvastatina) è stato dimostrato che la riduzione dell'ipercolesterolemia è associata alla riduzione dell'incidenza di eventi coronarici. Per le restanti molecole si dispone solo dell'end-point surrogato della riduzione del colesterolo.

NOTA 15

<p>- Albumina umana</p>	<p><i>La prescrizione a carico del SSN, s u diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - dopo paracentesi evacuativa nella cirrosi epatica; - grave ritenzione idrosalina nella cirrosi ascitica, nella sindrome nefrosica o nelle sindromi da malassorbimento (ad es. intestino corto post-chirurgico o da proteino-dispersione), non responsiva a un trattamento diuretico appropriato, specie se associata ad ipoalbuminemia ed in particolare a segni clinici di ipovolemia. <p>L'albumina non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.</p>
-------------------------	---

Motivazioni e criteri applicativi

Il trattamento con albumina ha indicazioni non frequenti ed è spesso soggetto ad uso incongruo, sia in ospedale sia nella pratica extraospedaliera. Secondo linee guida non recenti elaborate da una *Consensus Conference* (1), l'albumina può trovare indicazione in pazienti in condizioni critiche con ipovolemia, ustioni estese o ipoalbuminemia. Più recentemente sono state pubblicate 3 meta-analisi relative all'impiego terapeutico dell'albumina: tutte e tre contrastano con questa indicazione.

La prima e la seconda (quest'ultima è un aggiornamento della prima) (2, 3), rispettivamente di 23 e 30 *trial*, hanno esaminato gli effetti dell'albumina in pazienti in condizioni critiche e con ipovolemia, ustioni o ipoalbuminemia. Queste due meta-analisi mostrano una mortalità più alta nei pazienti trattati con albumina che in quelli trattati con soluzioni di cristalloidi sia nei pazienti con ipovolemia, che in quelli con ustioni o con ipoalbuminemia. I risultati della prima di queste due meta-analisi furono esaminati da un gruppo di esperti, riunito dal *Committee on Safety of Medicines* inglese, il quale concluse che "non c'è sufficiente evidenza per togliere l'albumina dal mercato", raccomandando tuttavia prudenza e, in particolare, la sorveglianza per eventuale sovraccarico circolatorio nell'eventuale uso dell'albumina in queste condizioni (4).

La terza meta-analisi (5) ha esaminato separatamente i *trial* sull'uso di albumina in differenti condizioni. Anche in essa, i dati mostrano una tendenza netta, anche se non significativa, all'aumento di mortalità dopo trattamento con albumina nei pazienti chirurgici o traumatizzati (rischio relativo 1,12, intervallo di confidenza 95%: 0,85÷1,46), negli ustionati (rischio relativo 1,76, intervallo di confidenza 95%: 0,97÷3,17), e nei pazienti con ipoalbuminemia (rischio relativo 1,59, intervallo di confidenza 95%: 0,91÷2,78). Risultati sovrapponibili di effetti sfavorevoli dell'albumina si ritrovano in altre due revisioni sistematiche, che esaminavano i *trial* sull'uso di albumina o di altri colloidi (6, 7).

Di maggior interesse per la pratica extraospedaliera è l'eventuale impiego di albumina nella cirrosi e nelle sindromi nefrosiche. Nella cirrosi è generalmente ammesso, con qualche riserva, un effetto favorevole dell'albumina dopo paracentesi evacuativa (8, 9); più recentemente è stato riportato un effetto favorevole significativo di quantità molto alte di albumina sulla mortalità della peritonite batterica spontanea (SBP, dall'inglese *Spontaneous Bacterial Peritonitis*) (10). In entrambi i casi l'effetto sembra mediato attraverso la protezione della funzione renale. Uno schema di trattamento multifasico non usuale, studiato in un *trial*, ha mostrato un debole effetto favorevole di brevi cicli di albumina nei pazienti con grave ritenzione idrosalina non responsiva al trattamento diuretico (11); nello stesso *trial*, però, trattamenti prolungati non miglioravano la sopravvivenza né riducevano significativamente le complicanze. Nella meta-analisi di Wilkes e Navickis (5) sono inclusi quattro *trial* sull'uso di albumina nella cirrosi, esaminati separatamente da quelli condotti in altra patologia. Fra i quattro *trial* sono compresi i due sopracitati (10, 11). I risultati non sono significativi (rischio relativo 0,93, intervallo di confidenza 95%: 0,67÷1,28), e la minima tendenza favorevole si azzera se si prescinde dal *trial* sull'uso dell'albumina nella SBP.

Una ulteriore linea di evidenza emerge dall'esame di revisioni non sistematiche e di trattati recenti, che non citano l'impiego dell'albumina come complemento alla terapia diuretica nella cirrosi ascitica (9, 12-14); fra queste revisioni, l'aggiornamento al maggio 2000 delle linee guida dello *University Hospital Consortium* limiterebbe l'uso dell'albumina alle paracentesi evacuative e conclude che "l'uso dell'albumina senza paracentesi dovrebbe essere evitato" (14).

Occasionalmente, l'uso dell'albumina può apparire logico nella sindrome nefrosica o nelle condizioni di malassorbimento o proteino-dispersione intestinale, in cui l'edema massivo è associato a ipovolemia clinicamente manifesta (ipotensione, tachicardia, oliguria).

NOTA 28

<p>- medrossi-progesterone - megestrolo</p>	<p><i>La prescrizione per la terapia antitumorale e dell'AIDS a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - neoplasia della mammella e carcinoma dell'endometrio; - sindrome anoressia/cachessia da neoplasie maligne e da AIDS in fase avanzata.
---	--

Motivazioni e criteri applicativi

I progestinici megestrolo acetato, medrossiprogestosterone acetato sono utilizzati come seconda e terza linea di terapia nel cancro mammario. Trovano, altresì, impiego per il trattamento dei carcinomi endometriali e renali (limitatamente al medrossiprogestosterone acetato per via orale) e sono scarsamente impiegati nel cancro prostatico. Le indicazioni cancro dell'endometrio e mammario sono

sufficientemente definite per i due steroidi e non sono soggette a nota. Il loro impiego nel carcinoma renale ed ancor più in quello prostatico è da valutare caso per caso e, relativamente al carcinoma renale, è limitato al medrossiprogesterone acetato per via orale.

Megestrol acetato e medrossiprogesterone acetato per via orale trovano anche impiego, supportato in letteratura (1-5), nella cosiddetta sindrome anoressia/cachessia. Questa è caratterizzata da progressiva perdita di peso (>10% del peso ideale), anoressia, nausea cronica, malassorbimento, astenia, cambiamento dell'immagine corporea, impoverimento del *Performance Status*. Tale sindrome si rileva in pazienti affetti da neoplasia maligna in fase avanzata e da AIDS, fino all'80% in pazienti oncologici terminali, e rappresenta un importante fattore prognostico negativo.

Gli obiettivi maggiori dei trattamenti con progestinici riguardano, nell'anoressia/cachessia da cancro e da AIDS, il recupero ponderale, l'aumento dell'appetito e dell'introito calorico. Obiettivi secondari sono costituiti dal controllo della nausea cronica e del dolore e dal miglioramento del *Performance Status* e della qualità della vita.

Le evidenze che megestrol acetato e medrossiprogesterone acetato sono in grado di conseguire tali obiettivi terapeutici sono mostrate da studi clinici controllati in doppio cieco e con dimensione del campione adeguata (1-3).

Vi è anche dimostrazione che l'impatto di questi trattamenti sul peso corporeo è dovuto a un aumento reale della massa magra e grassa (4), e soprattutto grassa (5), piuttosto che a ritenzione idrica (4, 5).

Gli studi hanno infine evidenziato che il miglior effetto terapeutico si ottiene con dosaggi di medrossiprogesterone acetato di 500-1.000 mg/die e di megestrol acetato di 160-320 mg/die per via orale.

Gli effetti in pazienti con carcinomi gastrointestinali non sembrano molto favorevoli (6).

Effetti antianoressici e di incremento sul peso corporeo sono stati rilevati anche nella fibrosi cistica (7).

NOTA 30

<p>Fattori di crescita dei leucociti:</p> <ul style="list-style-type: none">- filgrastim- lenograstim- molgramostim	<p><i>La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- neutropenia congenita o da chemioterapia;- trapianto di midollo osseo;- mobilizzazione di cellule staminali periferiche;- neutropenia (neutrofili < 750/μL) nei pazienti trapiantati di fegato o con diagnosi clinica di cirrosi, che ricevono interferone standard o peghilato in monoterapia o in combinazione con ribavirina e che presentano risposta virologica precoce alla terapia;- neutropenia HIV correlata o correlata ai farmaci antiretrovirali in pazienti pluritrattati che necessitano di farmaci ad azione neutropenizzante. <p>La prescrizione dei fattori di crescita dei leucociti non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.</p>
---	--

Motivazioni e criteri applicativi

L'utilizzo dei fattori di crescita emopoietici attivi sui precursori della serie granulocitaria (G-CSF) ha migliorato il corso delle neutropenie congenite severe, riducendo la frequenza delle infezioni gravi e aumentando la sopravvivenza dei pazienti (1,2).

Le linee guida per l'impiego dei fattori di crescita emopoietici (CSF) per i pazienti sottoposti a terapie antitumorali ed a trapianto di midollo sono state definite nel 1994 e successivamente revisionate dalla *American Society of Clinical Oncology* (3-5).

- *Profilassi della neutropenia febbrile.*
- Somministrazione primaria: i dati recenti supportano sempre meno un possibile vantaggio terapeutico di regimi molto mielodepressivi nei tumori solidi (7). La profilassi può essere considerata un'opzione solo nei pazienti con rischio di neutropenia febbrile $\geq 40\%$. Tuttavia, anche in questo sottogruppo di pazienti i dati disponibili dimostrano una riduzione dei tempi di ricovero conseguenti ai trattamenti antibiotici, ma non un vantaggio di sopravvivenza (4, 7). Ugualmente non viene nessuna evidenza che supporti l'utilizzo generalizzato dei fattori di crescita in pazienti neutropenici al momento di riprendere la terapia.
- Somministrazione secondaria ad un episodio di neutropenia febbrile: esiste l'indicazione a utilizzare i fattori di crescita nei trattamenti che hanno come obiettivo la guarigione della malattia e per i quali esiste una evidenza di minor efficacia a seguito di una riduzione dell'intensità di dose. I trattamenti con finalità palliative dovrebbero prevedere come prima azione una riduzione delle dosi dei chemioterapici (4).
- *Terapia.*
- Neutropenia in assenza di febbre: sebbene riducano la durata della neutropenia, non vi è evidenza da studi randomizzati che vi sia un miglioramento significativo della gravità delle infezioni o della sopravvivenza.
- Neutropenia febbrile: vi è indicazione in associazione alla terapia antibiotica. I CSF possono determinare una riduzione dell'ospedalizzazione, una migliore risposta alla terapia antibiotica, un miglioramento della qualità di vita.
- *Trapianto di midollo osseo e di cellule staminali periferiche.*
- Riduzione della neutropenia e delle complicanze infettive in pazienti sottoposti a chemioterapia ad alte dosi e a trapianto autologo o allogenico di midollo osseo (BMT, dall'inglese *Bone Marrow Transplantation*) o reinfusione di cellule staminali periferiche (PBSCT, dall'inglese *Peripheral Blood Stem Cell Transplantation*). In caso di PBSCT il recupero è più rapido che per il BMT.
- Mobilizzazione di cellule staminali periferiche sia per trapianto autologo sia da donatori sani.
- Aumento delle cellule staminali raccolte in corso di aferesi e possibilità di mobilizzare le cellule progenitrici dal sangue periferico di donatori sani (6).

Le dosi consigliate per il G-CSF (filgrastim e lenograstim) e per il GM-CSF (molgramostim) sono di 5-10 μ g/kg/die.

Nel trattamento delle epatiti virali croniche con interferone, la neutropenia è la più frequente causa di sospensione della terapia o di riduzione dei dosaggi di interferone (8, 9). È pensabile che G-CSF e GM-CSF siano in grado di ridurre la neutropenia e consentire la prosecuzione della terapia. Alcuni studi pilota hanno confermato questa ipotesi (10-14), tuttavia l'uso del G-CSF e del GM-CSF in questo

contesto non è ancora standardizzato. L'effetto dell'aderenza alla terapia sulle percentuali di risposta sostenuta e l'efficacia dei trattamenti anti epatite, anche in pazienti con malattia epatica avanzata (8, 9) in cui una risposta al trattamento è estremamente e rapidamente produttiva in termini di anni di vita salvati, sono stati ampiamente dimostrati. Si ritiene pertanto utile, in accordo con le linee guida internazionali (15), di consentirne l'uso come terapia aggiuntiva alla terapia con interferone, ma solo in gruppi di pazienti selezionati con risposta virologica. La risposta virologica viene definita come negativizzazione della viremia HCV con PCR qualitativa o decremento rispetto al basale di almeno 1 logaritmo dopo meno di un mese di terapia o di due logaritmi dopo meno di tre mesi di terapia. La posologia e la frequenza della somministrazione andranno adattate sulla base della risposta del singolo paziente, in maniera tale da mantenere livelli di neutrofili > 750/ μ L durante il trattamento.

La neutropenia indotta dai farmaci antiretrovirali e da farmaci impiegati per il trattamento delle infezioni da opportunisti può limitarne l'impiego laddove le opzioni terapeutiche siano già ridotte. In tale contesto è stata ampiamente dimostrata l'utilità del G-CSF e del GM-CSF (16) in termini di miglioramento della leucopenia.

NOTA 31

<p>Sedativi della tosse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - diidrocodeina - diidrocodeina + acido benzoico - levodropropizina 	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente condizione:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - tosse persistente non produttiva nelle gravi pneumopatie croniche e nelle neoplasie polmonari primitive o secondarie. <p>La prescrizione dei sedativi della tosse non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.</p>
--	---

NOTA 32

<p>Interferoni</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interferone alfa 2a ricombinante - Interferone alfa 2b ricombinante - Interferoni alfa-2a e alfa-2b peghilati - Interferone n-1 linfoblastoide - Interferone alfa naturale alfa-n3 (leucocitario) 	<p><i>La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - epatite cronica B HBV-DNA-positiva, con ipertransaminasemia; epatite cronica B-Delta (monoterapia); - in combinazione con ribavirina o in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina: epatite cronica C, con ipertransaminasemia, in pazienti mai trattati in precedenza con interferoni o trattati con risposta post-trattamento e successiva recidiva; - in monoterapia nel trattamento dell'epatite acuta da HCV; - leucemia a cellule capellute, leucemia mieloide cronica, sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS o ad altre condizioni cliniche di immunodepressione, linfoma non-Hodgkin follicolare, melanoma maligno; - carcinoma renale avanzato, linfoma cutaneo a cellule T; <li style="text-align: center;">***** - epatite cronica B HBV-DNA-positiva, con ipertransaminasemia; epatite cronica B-Delta (monoterapia); - in combinazione con ribavirina o in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina: epatite cronica C, con ipertransaminasemia, in pazienti mai trattati in precedenza con interferoni o trattati con risposta post-trattamento e successiva recidiva; - in monoterapia nel trattamento dell'epatite acuta da HCV; - leucemia a cellule capellute, leucemia mieloide cronica, sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS o ad altre condizioni cliniche di immunodepressione, linfoma non-Hodgkin follicolare, melanoma maligno; - mieloma multiplo, tumore carcinoide; <li style="text-align: center;">***** - in combinazione con ribavirina o in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina: epatite cronica C, con ipertransaminasemia in pazienti mai trattati in precedenza con interferone o trattati con risposta solo temporanea e successiva recidiva; - in combinazione con ribavirina in pazienti senza risposta sostenuta a monoterapia con Interferone con malattia avanzata (presenza di ponti porto-centrali alla biopsia epatica e/o diagnosi clinica di cirrosi epatica) o infezione da genotipo HCV 2 o 3; <li style="text-align: center;">***** - epatite cronica B HBV-DNA-positiva con ipertransaminasemia; - epatite cronica B-Delta (monoterapia); - epatite cronica C con ipertransaminasemia, in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina in pazienti mai trattati in precedenza con interferone o trattati con risposta solo temporanea e successiva recidiva; - leucemia mieloide cronica; <li style="text-align: center;">***** in presenza di: a) documentata intolleranza soggettiva o b) neutro o piastrinopenia (neutrofili persistentemente inferiori a 750/mm³ e/o piastrine persistentemente inferiori a 50.000/mm³); che compaiano in corso di terapia con altri interferoni, e che ne impediscano la prosecuzione in presenza di risposta terapeutica; limitatamente alle indicazioni: <ul style="list-style-type: none"> - epatite cronica B e B-Delta; - in combinazione con ribavirina o in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina: epatite cronica C con ipertransaminasemia, con esclusione di pazienti non responders a un precedente ciclo di trattamento con interferoni; in presenza di documentata intolleranza ad altri interferoni limitatamente alle indicazioni: <ul style="list-style-type: none"> - leucemia a cellule capellute; - leucemia mieloide cronica;
--	--

- Interferone alfacon-1	<ul style="list-style-type: none"> - mieloma multiplo; - linfoma non-Hodgkin; - micosi fungoide; - sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS o ad altre condizioni cliniche di immunodepressione; - carcinoma renale; - melanoma maligno; <p style="text-align: center;">*****</p> <p>in combinazione con ribavirina o in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina: nell'epatite cronica C, con ipertransaminasemia, in pazienti mai trattati in precedenza con interferoni o trattati con risposta post trattamento e successiva recidiva.</p>
-------------------------	---

Motivazioni e criteri applicativi

Oltre la metà dell'impiego di interferoni (IFN) è finalizzata al trattamento delle epatiti croniche virali. In queste indicazioni, l'uso degli IFN è probabilmente destinato a subire in tempi brevi alcune modificazioni (sostituzione o combinazione con antivirali).

- Epatite cronica B

La durata del trattamento con interferone nell'epatite cronica B da HBV HBeAg positiva è di 16-24 settimane. La durata del trattamento nell'epatite cronica HBeAg negativa può variare da 1 a 2 anni. Il prolungamento oltre i 6 mesi dovrebbe essere riservato a pazienti che presentino una risposta al trattamento (riduzione dei valori di transaminasi pari ad almeno il 50% del basale e/o decremento di 1 logaritmo dei livelli di HBVDNA rispetto a quelli pre/trattamento).

Nel 30-50% dei pazienti con epatite cronica B HBVDNA-positiva HBeAg-positiva il trattamento con IFN per 6 mesi determina una risposta terapeutica efficace (normalizzazione di ALT, negativizzazione di HBeAg e di HBV-DNA); più tardivamente si verifica in molti di essi la negativizzazione di HBsAg; la risposta virologica è in genere duratura, ed è seguita nel tempo da attenuazione fino alla scomparsa dei reperti istologici di epatite cronica; più basse sono le percentuali di risposta nei bambini (1-3). Gli IFN sono meno efficaci nell'epatite cronica B HBV-DNA-positiva, HBeAg-negativa. Tuttavia recentemente è stato dimostrato che un trattamento prolungato per 12 – 24 mesi con dosi standard di interferone (3-6 MU tre volte la settimana) può ottenere una risposta virologica e biochimica a lungo termine (5-7 anni) nel 18-30% dei casi, con miglioramento istologico e della prognosi (4-6). Questi dati, e le recenti riserve sull'alternativa lamivudina, suggeriscono di estendere l'indicazione agli interferoni all'epatite cronica B HBV-DNA-positiva, HBeAg-negativa come del resto indicato nelle più recenti linee guida internazionali (7, 8). L'uso dell'IFN non ha indicazione e può essere dannoso nei soggetti con transaminasi normali, che sono peraltro in larghissima maggioranza HBV-DNA-negativi.

- Epatite cronica B con sovrapposizione Delta (B/D)

IFN è scarsamente efficace, con risposta sostenuta in meno del 15% dei casi (3); sono richiesti dosaggi elevati (9 MU tre volte la settimana per uno-due anni), spesso non tollerati o tollerati con grave abbassamento della qualità di vita.

- Epatite cronica C

La durata del trattamento con interferoni peghilati in combinazione con ribavirina nell'epatite cronica da HCV in soggetti mai trattati in precedenza con interferone è di 24 settimane da protrarre a 48 settimane nei pazienti con infezione da genotipo 1 o 4 che presentino negatività della ricerca di HCVRNA alla 24° settimana e che abbiano presentato un decremento di almeno 2 logaritmi dei livelli di HCVRNA rispetto a quelli pre terapia e/o negatività della ricerca di HCVRNA dopo 12 settimane di terapia. La durata della terapia nei pazienti precedentemente trattati con interferone è di 24-48 settimane sulla base delle caratteristiche individuali nei soggetti che abbiano presentato un decremento di almeno 2 logaritmi dei livelli di HCVRNA rispetto a quelli pre terapia e/o negatività della ricerca di HCVRNA dopo 12 settimane di terapia. La durata del trattamento degli interferoni standard in combinazione con ribavirina nell'epatite cronica da HCV è di 24 settimane da protrarre a 48 settimane nei pazienti recidivanti dopo monoterapia e/o con infezione da genotipo 1 o 4 e viremia HCV elevata (superiore a 800.000 IU/mL) che presentino negatività della ricerca di HCVRNA alla 24° settimana.

L'innovazione terapeutica di maggior rilievo è rappresentata dagli interferoni-peghilati (IFN- Peg), che mantengono tassi ematici di interferone costantemente elevati per periodi più protratti a cui consegue una più accettabile posologia, con una sola somministrazione settimanale. Il trattamento per 48 settimane con IFN-Peg in monoterapia ottiene percentuali di risposta sostenuta (cioè a 6 mesi dopo sospensione) superiori a quelle ottenibili con IFN standard: fra 24% e 38%, rispetto a 12% e 17% (9,10). Il trattamento per 48 settimane con la combinazione IFN-Peg più ribavirina ha ottenuto percentuali di risposta sostenuta superiori al 50% significativamente più elevate rispetto a quelle ottenute con interferone alfa 2b e ribavirina (11, 12). La risposta virologica e biochimica è associata a un miglioramento degli indici istologici di necroinfiammazione e - in minor misura - di fibrosi (9-12). È omogenea l'identificazione dei fattori predittivi di risposta, che sono: genotipo diverso dal genotipo 1, bassa viremia e assenza di cirrosi.

Il ritrattamento con interferone standard e ribavirina dei pazienti senza risposta a monoterapia con interferone ha ottenuto percentuali di risposta sostenuta del 12-15% (13). Il ritrattamento con interferoni-peghilati è risultato più efficace inducendo risposte sostenute pari al 34-40% (13). Il ritrattamento dei pazienti che hanno recidivato dopo monoterapia con interferone ha ottenuto percentuali di risposta del 47% nei pazienti trattati con interferone standard e ribavirina e del 60% in quelli trattati con interferoni peghilati e ribavirina (13). I più importanti fattori predittivi di risposta al ritrattamento con interferone e ribavirina sono risultati: l'infezione da genotipo 2 e 3 e una risposta virologica parziale durante il primo trattamento. La decisione sul ritrattamento di pazienti senza risposta ad un primo ciclo di terapia dovrebbe quindi essere basata: sul tipo di risposta al trattamento precedente, sulla gravità della malattia di fegato, sul genotipo di HCV, sulla tolleranza e l'aderenza alla terapia precedente (14).

Sono in corso numerosi studi sul ritrattamento con dosi più elevate di interferone standard e/o con IFN-Peg in combinazione con ribavirina di pazienti senza risposta a terapia con interferone standard e ribavirina; da questi studi non sono ancora giunte evidenze conclusive anche se i dati preliminari sulla risposta al ritrattamento indicano percentuali di risposta sostenuta intorno all' 11% (15). Inoltre sono in corso di svolgimento studi mirati a valutare l'utilità di una terapia "di mantenimento" con IFN-Peg in pazienti senza risposta a ritrattamento e con malattia avanzata, finalizzata a prevenire l'evoluzione verso la cirrosi scompensata e l'epatocarcinoma (15); anche da questi studi si attendono evidenze conclusive.

Gli studi clinici sull'interferone alfa naturale leucocitario n3 sono assai meno numerosi di quelli sugli altri interferoni alfa. Il suo profilo di sicurezza è pertanto meno conosciuto.

Nell'epatite cronica C, è stata attribuita all'IFN alfa-n3, anche in dosi elevate, una minor incidenza di effetti indesiderati rispetto agli altri IFN. Questo vantaggio, segnalato in studi non controllati, non sembra confermato da un *trial* controllato e randomizzato di confronto fra dosi diverse di IFN alfa-n3 leucocitario, che riporta percentuali di sospensione per intolleranza (5% con 5 MU e 21% con 10 MU tre volte la settimana), non inferiori a quelle registrate nei *trials* con altri interferoni (16). Si ricorda che non può essere considerato fenomeno di intolleranza la reazione febbrile simil-influenzale che segue la somministrazione delle prime dosi di interferone, che è facilmente dominata dal paracetamolo e che non si ripete con il prosieguo del trattamento oltre i primi tre mesi. Si segnala, infine, che l'interferone alfa naturale leucocitario n3 ha un costo più elevato degli altri interferoni standard, in assenza di chiare evidenze di un vantaggio terapeutico.

L'interferone alfacon-1 (*Consensus Interferon*) è un interferone sintetico, ricombinante, costruito con sequenze di aminoacidi della famiglia degli alfa interferoni. Ha un profilo di efficacia e di effetti avversi non differente da quello di altri interferoni, ben documentato da *trials* randomizzati (17). Sono in corso studi controllati volti a valutare efficacia e tollerabilità dell'interferone alfacon-1 in combinazione con ribavirina nella terapia dell'epatite cronica da HCV. Uno studio pilota pubblicato recentemente indica che tale combinazione è in grado di indurre percentuali di risposta superiori al 60% nel genotipo 2 e 3 e al 30% nel genotipo 1 e 4 (18).

Le sperimentazioni cliniche finora pubblicate non hanno fornito prove convincenti di efficacia dell'interferone beta nelle epatiti virali croniche. Sono in corso altre sperimentazioni con dosaggi e regimi diversi di somministrazione. Pertanto l'instaurazione *ex novo* di un trattamento con interferone beta non può essere autorizzata. Si fa rilevare che le epatiti croniche virali non sono incluse fra le indicazioni dell'interferone beta nel *British National Formulary* del settembre 2001 né nell'*American Hospital Formulary Service* 2002.

Per l'interferone beta allo stato attuale delle conoscenze non vi sono indicazioni per la terapia delle epatiti croniche B, C, e B-Delta.

- Epatite acuta da HCV

Diverse meta-analisi hanno dimostrato che l'impiego dell'interferone nell'epatite acuta da HCV riduce significativamente del 30-40% la percentuale dei soggetti con cronicizzazione (19). Inoltre recentemente l'impiego di regimi di induzione con somministrazione quotidiana di interferone a dosi di 5-10 MUJ seguiti dalla somministrazione trisettimanale delle stesse dosi per 24 settimane hanno fatto registrare percentuali di cronicizzazione inferiori al 5% (19). Pur non essendovi indicazioni chiare sulla posologia, sul timing ideale e sulla durata della terapia le linee guida internazionali consigliano di iniziare la terapia in caso di mancata negativizzazione dell'HCVRNA a 2-4 mesi dall'infezione acuta protrahendo il trattamento per 16-24 settimane (19). Sono in corso dei *trials* per identificare le posologie, il timing, la durata del trattamento e l'utilità dell'impiego di interferoni peghilati e/o di ribavirina, in tale contesto.

NOTA 32 BIS

<p>- lamivudina</p>	<p><i>La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - epatite cronica B HBV-DNA-positiva, in soggetti con malattia rapidamente evolvente verso l'insufficienza epatica grave o in lista attiva per trapianto o con malattia evolutiva e avanzata in cui l'interferone sia controindicato o non tollerato o inefficace; - per l'impiego post-trapianto; - per il trattamento e per la prevenzione delle riascerbazioni dell'epatite B conseguenti a terapie con chemioterapici antitumorali o farmaci immunosoppressivi in portatori cronici di HbsAg.
---------------------	--

Motivazioni e criteri applicativi:

Nei pazienti con epatite B HBV-DNA-positiva, HBeAg-negativa (il 90% dei casi di epatite B attualmente in Italia), la lamivudina negativizza HBV-DNA e normalizza ALT in una percentuale di pazienti del 65-80% alla fine del primo anno di trattamento, del 50-60% alla fine del secondo e del 30-40% alla fine del terzo anno (1). La sospensione del trattamento è seguita dalla riattivazione dell'epatite nel 90% dei *responders* (2).

Il problema della lamivudina è l'emergere, durante il trattamento, di mutanti dell'HBV parzialmente o totalmente resistenti e, soprattutto, le segnalazioni, che sembrano in crescendo, di riascerbazioni molto gravi e anche fatali in relazione all'emergere dei mutanti (3), particolarmente in cirrotici (valori di transaminasi elevati fino al *range* dell'epatite acuta, tendenza all'aumento della bilirubina e alla riduzione dell'attività protrombinica). Anche se non ancora precisamente quantificabile, questo rischio non è irrilevante (5-7). D'altra parte, anche la sospensione della terapia nei soggetti in remissione espone al rischio di riascerbazioni, osservate nel 15-20% dei casi, in un terzo dei quali con epatite clinicamente grave (4).

La lamivudina va quindi limitata ai soggetti con forme evolutive e avanzate di epatite B (ovvero in cui siano dimostrabili alla biopsia ponti porto-centrali o vi siano segni clinici di cirrosi) nei quali non è indicata o è inefficace o non tollerata la terapia con interferone che rimane la terapia di prima linea (7, 8).

Nell'epatite cronica HBeAg positiva la lamivudina può essere sospesa 3-6 mesi dopo la clearance di HBeAg. La durata minima di trattamento è un anno. La prosecuzione del trattamento nei pazienti senza sierconversione e/anti e va valutata tenendo presente il rischio di lamivudino-resistenza.

Non esistono né dati da *trial* controllati, né un consenso unanime sulla durata ottimale della terapia con lamivudina nei pazienti con epatite HBeAg negativa né sull'utilità di proseguire il trattamento con lamivudina nei pazienti con infezione da ceppi mutanti resistenti, nei pazienti che non sono in lista per trapianto e che non hanno presentato una malattia epatica in fase di scompenso (7, 8). È stato dimostrato che la terapia con altri antivirali impiegata tempestivamente, è in grado di indurre un controllo della replicazione di questi ceppi mutanti ed una remissione delle riacutizzazioni di epatite, consentendo anche il trapianto di fegato (9). Sarà da valutare quale sia la durata ottimale di una terapia antivirale anti HBV e quale sia, nel lungo periodo (più di 2 anni), l'incidenza di comparsa di mutanti resistenti anche con l'impiego dei nuovi antivirali.

Nel post-trapianto, la lamivudina appare efficace sia per la prevenzione sia per il trattamento della recidiva (10); per la prevenzione, è stata usata sia da sola (11) sia in combinazione con dosi ridotte di immunoglobuline anti-HBV (12).

L'uso della lamivudina post-trapianto non è fra le indicazioni autorizzate in scheda tecnica; per la sua importanza è stato inserito nella Legge 648/96.

In uno studio preliminare, la lamivudina si è rivelata del tutto inefficace nell'epatite cronica delta (13).

NOTA 36

<p>Ormoni androgeni:</p> <ul style="list-style-type: none">- testosterone- metiltestosterone	<p><i>La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- ipogonadismi maschili primitivi e secondari;- pubertà ritardata. <p>La prescrizione degli ormoni androgeni non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.</p>
---	--

NOTA 39

<p>Ormone della crescita (somatotropina)</p>	<p><i>La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <p><u>Età evolutiva</u></p> <ul style="list-style-type: none">- bassa statura da deficit di GH definito dai seguenti parametri clinico-auxologici e di laboratorio:<ol style="list-style-type: none">I. a) statura < -3DS oppure statura < -2DS e velocità di crescita/anno < -1DS rispetto alla norma per età e sesso, misurata a distanza di almeno 6 mesi con le stesse modalità; oppureb) velocità di crescita/anno < -2DS o < -1,5 DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura; nei primi 2 anni di vita, sarà sufficiente fare riferimento alla progressiva decelerazione della velocità di crescita (la letteratura non fornisce a riguardo dati definitivi in termini di DS); oppurec) malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisario dimostrate a livello neuroradiologico o difetti ipofisari multipli che comportino deficit di GH accertato in base ad una delle modalità del punto b); eII. a) risposta di GH < 10 µg/L ad almeno 2 test farmacologici eseguiti in giorni differenti; oppureb) risposta di GH < 20 µg/L nel caso uno dei 2 test impiegati sia GHRH + arginina o GHRH + piridostigmina; oppurec) secrezione spontanea media di GH nelle 24 ore, o quantomeno nelle 12 ore notturne < 3 µg/L in presenza di normale risposta ai test farmacologici e valori di IGF1 < -2 DS; <ul style="list-style-type: none">- sindrome di Turner citogeneticamente dimostrata;- deficit staturale nell'insufficienza renale cronica;- sindrome di Prader Willi in soggetti prepuberi; <p><u>Età adulta</u></p> <ul style="list-style-type: none">- soggetti con livelli di GH allo stimolo con ipoglicemia insulinica < 3µg/L o, in presenza di controindicazioni al test di ipoglicemia insulinica, con picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi, per:<ol style="list-style-type: none">a) ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni);b) ipopituitarismo idiopatico, post traumatico, da neoplasie sellari e parasellari.
--	---

Motivazioni e criteri applicativi

-Età evolutiva

Il trattamento con l'ormone della crescita va effettuato in neonati con ipopituitarismo e nei bambini con bassa statura e/o bassa velocità di crescita staturale che presentano una delle caratteristiche (clinico-auxologiche o di diagnostica di immagini) di cui al punto I e nei quali, contemporaneamente, sia dimostrato il deficit di GH in base ad una delle modalità di cui al punto II.

Il trattamento con GH biosintetico può essere effettuato fino al raggiungimento della statura definitiva e deve essere proseguito in età adulta nei pazienti in cui sia stato confermato un deficit permanente di GH, secondo i criteri applicabili in età adulta.

Il trattamento non va effettuato in bambini con bassa statura costituzionale o familiare in cui non siano state chiaramente documentate le alterazioni sopra specificate.

In soggetti con caratteristiche clinico-auxologiche in accordo con il punto I e con normale secrezione di GH (punto II), la terapia può essere effettuata solo se valutata e autorizzata dalla Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH.

Il monitoraggio dell'appropriatezza dell'uso dell'ormone sarà effettuato da Commissioni Regionali con l'istituzione di un registro, assumendo come modello di riferimento il registro operante nella Regione Piemonte.

Le Autorità Sanitarie preposte alle attività di controllo invieranno i dati dei Registri Regionali, con cadenza annuale, all'Istituto Superiore di Sanità che si farà carico della sorveglianza epidemiologica nazionale. Per il monitoraggio della prescrizione è necessario far riferimento alla prevalenza del trattamento nella popolazione compresa tra 0 e 18 anni d'età, che è stimabile, in base ai dati della letteratura scientifica internazionale degli ultimi 20 anni, in 1:2000 (tasso di esposizione al trattamento). Va, inoltre, tenuto conto che la coorte dei soggetti affetti dalle principali patologie per cui è indicata la terapia con GH è sostanzialmente stabile nel tempo e distribuita in modo omogeneo sul territorio.

Soggetti adulti con deficit di GH presentano un abbassamento della qualità di vita, una riduzione della forza muscolare, un aumento dell'adipe viscerale che, insieme ad un aumento del colesterolo circolante, costituisce un fattore di rischio per complicanze cardiovascolari.

In particolare, è stato dimostrato un chiaro aumento dei processi di aterosclerosi con netto incremento della mortalità da cause cardiovascolari. Il trattamento sostitutivo con GH biosintetico va comunque riservato solo ai rari casi nei quali vi sia un severo deficit di GH, dimostrato da un picco di risposta < 3 µg/L dopo ipoglicemia insulinica, oppure, in presenza di controindicazioni al test dell'ipoglicemia (cardiopatie, patologia del SNC, età avanzata), a seguito di un picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi utilizzati con limiti di normalità appropriati alla loro potenza.

Il test con GHRH + arginina viene ad oggi ritenuto l'alternativa di prima scelta e, dopo questo stimolo, un severo deficit di GH è dimostrato da un picco dei livelli circolanti di GH < 9 µg/L. Il rigoroso rispetto di tali criteri esclude la possibilità di un uso improprio o eccessivo del farmaco.

NOTA 40

Analoghi della somatostatina: - lanreotide - octreotide	<i>La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:</i> - acromegalia; - sindrome associata a tumori neuroendocrini; - tumori neuroendocrini "non funzionanti" che esprimono recettori per la somatostatina.
---	---

Motivazioni e criteri applicativi

La somatostatina e i suoi analoghi, octreotide e lanreotide, inibiscono la secrezione del "growth-hormone" (GH) nel 90% dei pazienti affetti da acromegalia, nei quali persista un innalzamento del GH dopo terapia chirurgica o radioterapia o in cui non sussista un'indicazione chirurgica. Tale azione si concretizza in un miglioramento della sintomatologia. Non vi sono al momento dati da studi randomizzati che ne consiglino l'utilizzo in prima linea in alternativa ai trattamenti locoregionali (1,2).

Questi farmaci hanno azione inibente sulla produzione di molti peptidi prodotti da tumori neuroendocrini e risultano quindi efficaci nel controllo delle sindromi associate a questa patologia. Il controllo dei sintomi si può ottenere nel 70-90% dei pazienti con tumore carcinomatoide metastatico e nel 50-85% degli affetti da neoplasie neuroendocrine insulari (3,4).

L'indicazione al trattamento dei tumori "non funzionanti" è controversa e deve essere limitata a quei casi in cui è dimostrata la presenza di recettori per la somatostatina, in particolare con Octreoscan, che, pur con limiti di sensibilità, rappresenta l'unico test disponibile per rilevare la presenza "in vivo" di una sufficiente espressione di recettori per il farmaco in oggetto.

- calcitonina	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente condizione:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Morbo di Paget. <p>La prescrizione della calcitonina non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.</p>
---------------	--

NOTA 41

Motivazioni e criteri applicativi

La calcitonina è un ormone ipocalcemizzante, un peptide di 32 aminoacidi, normalmente prodotto dalle cellule C della tiroide. L'azione ipocalcemica è principalmente dovuta alla potente azione inibitoria esercitata sugli osteoclasti. Questa caratteristica è efficacemente sfruttata nel trattamento dei disordini ossei come la malattia di Paget e nell'ipercalcemia (1).

Per quanto riguarda l'osteoporosi, non vi sono prove univoche di efficacia clinica in termini di riduzione di fratture. Nonostante che la calcitonina produca, rispetto al placebo, un aumento della massa ossea (2), non sono documentate in letteratura variazioni di rilievo dell'incidenza di fratture (3) e, comunque, l'aumento di massa ossea è minore rispetto a quello indotto dall'alendronato (4).

Uno studio condotto dal *Cochrane Group* per stabilire l'efficacia del trattamento con calcitonina rispetto al placebo, nei pazienti in trattamento con corticosteroidi, non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda l'aumento di massa ossea e il rischio relativo di fratture (5). La calcitonina può causare nausea, diarrea e flushing. Alcuni pazienti possono diventare resistenti nelle terapie a lungo termine forse a causa dello sviluppo di anticorpi neutralizzanti (6).

<p>Bifosfonati:</p> <ul style="list-style-type: none"> - acido etidronico - acido clodronico 	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - trattamento del Morbo di Paget: <ul style="list-style-type: none"> acido etidronico; - trattamento delle lesioni osteolitiche da metastasi ossee e del mieloma multiplo: <ul style="list-style-type: none"> acido clodronico. <p>La prescrizione dei bifosfonati non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.</p>
--	--

NOTA 42

Motivazioni e criteri applicativi

I bifosfonati rallentano la formazione e la dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite.

L'effetto dei bifosfonati da sfruttare in clinica è il potere di inibire il riassorbimento osseo. È stato anche dimostrato che il bifosfonato acido clodronico agisce non solo tramite l'inibizione dell'attività degli osteoclasti, ma anche tramite una riduzione diretta delle cellule tumorali dell'osso con meccanismi ancora da definire, sia di tipo indiretto (alterazioni del microambiente dell'osso) sia di tipo diretto (apoptosi delle cellule tumorali, oltre che degli osteoclasti) (1-3).

Per quanto riguarda l'osteoporosi postmenopausale, l'etidronato, somministrato ciclicamente per via orale, non ha dimostrato nei *trial* clinici controllati risultati univoci e quindi non è da considerare di sicura efficacia rispetto a *end-point* clinici (4, 5).

<p>Farmaci antiulcera:</p> <p>Anti H2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cimetidina - famotidina - nizatidina - ranitidina - roxatidina, <p>Inibitori di pompa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - esomeprazolo - lansoprazolo - omeprazolo - pantoprazolo - rabeprazolo 	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata ai seguenti periodi di trattamento ed alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>durata di trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane):</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ulcera duodenale o gastrica positive per <i>Helicobacter pylori</i> (Hp); ▪ per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione; ▪ ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa (primo episodio); ▪ malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio); - <i>durata di trattamento prolungata, da rivalutare dopo un anno:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ sindrome di Zollinger-Ellison; ▪ ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa recidivante; ▪ malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante). <p>Se la malattia da reflusso gastroesofageo è associata a infezione da Hp, l'eradicazione del batterio può essere indicata se il reflusso è associato a ulcera peptica o a gastrite cronica grave istologicamente documentata o se il controllo dei disturbi richiede trattamento ininterrotto con dosi elevate di inibitori di pompa protonica (es: omeprazolo, dosi pari o superiori a 20 mg/die).</p> <p>Il trattamento eradicante va effettuato solo nei casi di dispepsia associata a presenza di ulcera gastrica o duodenale.</p> <p>La prescrizione dei farmaci antiulcera non è rimborsata dal SSN in caso di dispepsia non ulcerosa e per altre indicazioni autorizzate.</p>
---	--

NOTA 48

Motivazioni e criteri applicativi

L'ulcera duodenale è associata a infezione da Hp nel 90-95% dei casi e l'ulcera gastrica nel 75-85%.

È stato dimostrato da numerosi *trial* randomizzati e da meta-analisi che l'eradicazione dell'infezione previene le recidive dell'ulcera, riducendole al 5-10% o meno.

L'eradicazione è efficace nei linfomi gastrici HP positivi a basso grado di malignità.

Il trattamento eradicante è fortemente raccomandato nell'ulcera duodenale e nell'ulcera gastrica, e lo è con particolare enfasi nei soggetti che hanno sofferto un'emorragia da ulcera per la prevenzione di risanguinamenti (1, 2).

Non ci sono prove convincenti di efficacia del trattamento eradicante nella dispepsia non ulcerosa. Dopo gli iniziali risultati contrastanti, infatti, almeno quattro *trial* pubblicati negli ultimi due anni hanno dato risultati concordanti che dimostrano l'inefficacia della terapia eradicante (3).

La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), con o senza esofagite, ha tendenza alle recidive, che possono accentuare il danno esofageo ed esitare in metaplasia dell'epitelio a rischio di evoluzione neoplastica (esofago di Barrett). Nei soggetti oltre 45 anni, se la sintomatologia da reflusso è grave, o continua, o recidivante, è fortemente raccomandata l'endoscopia. Per il trattamento della malattia da reflusso, particolarmente se associata ad esofagite (4), i farmaci più efficaci sono gli inibitori di pompa protonica (5, 6), che nella maggior parte dei casi sono sufficienti per somministrazione discontinua e/o a dosi ridotte (7). I dati disponibili sono in prevalenza negativi rispetto a un vantaggio terapeutico dell'eradicazione dell'Hp sulla frequenza e intensità dei disturbi da MRGE (8). Un piccolo *trial*, che dimostrerebbe un vantaggio dall'eradicazione nella MRGE senza esofagite grave (9), presenta manifeste improprietà metodologiche (es: valutazione non secondo intention to treat; ogni evidenza di vantaggio è azzerata se i dati sono reinterpretati correttamente). Nella 8ª edizione di Clinical Evidence l'eradicazione dell'Hp viene giudicata inefficace nel ridurre la frequenza di recidive della MRGE (10). Infine, anche il Consensus Report di Maastricht 2-2000 cita come consigliabile ("advisable") l'eradicazione dell'Hp nella MRGE solo nei soggetti che richiedano "profonda soppressione long-term della secrezione gastrica" (11). Questa posizione sembra dettata dal timore che l'infezione da Hp associata ad acidosoppressione da inibitori di pompa protonica possa determinare gastrite atrofica, potenziale causa di carcinoma (12). Tuttavia, questa eventualità è stata rilevata dopo esposizione inusualmente intensa e protratta ad acido-soppressione (trattamento ininterrotto con 20-40 mg di omeprazolo/die per una durata media di 5 anni) ed è contraddetta da altri studi che impiegavano le stesse dosi di omeprazolo in soggetti con MRGE Hp-positivi e non rilevavano né atrofia gastrica né metaplasia (13).

Rimane da considerare il teorico vantaggio dell'eradicazione per prevenire l'insorgenza di carcinoma gastrico, per il quale l'infezione da Hp è solo uno dei fattori di rischio, insieme alla dieta, all'atrofia della mucosa, all'acquisizione dell'infezione nella prima infanzia (16), a fattori genetici e ad altri sconosciuti; e non c'è alcun indizio che indichi una riduzione di incidenza dopo eradicazione dell'Hp.

NOTA 51

Analoghi RH: - buserelina - goserelina - leuprorelina - triptorelina	<p><i>La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- carcinoma della prostata: buserelina, goserelina, leuprorelina, triptorelina;- carcinoma della mammella: goserelina, leuprorelina, triptorelina;- endometriosi: goserelina, leuprorelina, triptorelina;- fibromi uterini non operabili: goserelina, leuprorelina, triptorelina;- pubertà precoce: leuprorelina, triptorelina;- trattamento prechirurgico:<ul style="list-style-type: none">• durata di 3 mesi: per gli interventi di miomectomia e isterectomia della paziente metrorragica;• durata di 1 mese: per gli interventi di ablazione endometriale e di resezione di setti endouterini pervia isteroscopica; <p style="text-align: center;">goserelina, leuprorelina, triptorelina.</p> <p>La prescrizione degli analoghi RH non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.</p>
--	---

Motivazioni e criteri applicativi

Struttura: analoghi dello LHRH.

Meccanismo di azione: le dosi iniziali stimolano la produzione di FSH e LH; un trattamento prolungato determina desensibilizzazione dei recettori ipofisari e inibizione della produzione di entrambi gli ormoni gonadotropi (1). Funzionalmente si determina una condizione di castrazione farmacologica.

Indicazioni.

- Carcinoma prostatico: l'uso clinico di questi principi attivi è soprattutto connesso all'inibizione della produzione degli ormoni gonadotropi (1). La leuprolide in uno studio randomizzato ha mostrato gli stessi risultati ottenuti con il dietilstilbestrolo (DES) in pazienti con malattia metastatica (2). La goserelina in diversi *trial* clinici controllati è risultata efficace quanto l'orchietomia (3,4). La stessa evidenza si ha anche per la triptorelina (5), la buserelina (6) e la leuprorelina (7). In genere, nella malattia avanzata, entro i primi 3 mesi di trattamento, le risposte obiettive si aggirano intorno al 50%; un ulteriore 25% mostra una stabilità di malattia, mentre il restante 25% progredisce (8).

- Carcinoma mammario: l'uso clinico di questi principi attivi è soprattutto connesso all'inibizione della produzione degli ormoni gonadotropi a seguito dell'induzione dello stato menopausale (9, 10). Questa indicazione è ovviamente limitata alle donne in premenopausa e perimenopausa (che nel caso siano isterectomizzate abbiano un profilo ormonale conseguente) in cui l'espressione dei recettori per estrogeni e/o progesterone sia positiva o sconosciuta (9, 12, 13). Infatti, in queste condizioni i risultati terapeutici sono paragonabili o superiori a quelli della ovariectomia (9).

- Pubertà precoce: il limite inferiore di età per l'inizio della pubertà, ancorché non semplice da definire, può essere stabilito a 7 anni (7-13 anni) per le femmine e a 9 anni (9-13,5 anni) per i maschi (14). Solo la pubertà precoce di origine centrale (pubertà precoce vera o LHRH dipendente) risponde al trattamento con analoghi stabili del LHRH naturale (1). L'uso di analoghi del LHRH è stato raccomandato da un comitato di approvazione della FDA (15). I benefici della terapia per la pubertà precoce includono una completa cessazione del ciclo mestruale nelle ragazze, l'interruzione o un netto rallentamento della maturazione dei caratteri sessuali secondari, il restaurarsi di comportamenti adeguati all'età anagrafica, la prevenzione della maturazione scheletrica precoce; quest'ultimo effetto previene anche la riduzione della statura in età adulta (15, 16).

- Endometriosi: la terapia con reline dell'endometriosi è di elevata efficacia. Scompaiono i dolori, si ha una rapida involuzione degli impianti nell'endometrio ed aumentano le probabilità di successo del trattamento dell'infertilità (17, 18).

- Trattamento prechirurgico: il trattamento per tre mesi con reline di pazienti metrorragiche, in preparazione ad interventi chirurgici sull'utero, porta ad una netta riduzione delle formazioni fibroidi uterine ed aumenta il successo di interventi di tipo conservativo che consentono di preservare la fertilità in donne giovani (19).

Bibliografia

1. Conn PM, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Ann Rev Med* 1994;**45**:391-405.
2. The Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1984;**311**:1281-6.
3. Vogelzang NJ, et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized *trial*. *Urology* 1995;**46**:220-6.
4. Kaisari AV, et al. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostate cancer. *Br J Urol* 1991;**67**:502-8.
5. Parmar H, et al. Orchiectomy versus long-acting DTrp6LHRH in advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 1987;**59**:248-54.
6. Sylvester RJ, et al. The importance of prognostic factors in the interpretation of two EORTC metastatic prostate cancer *trial*. European organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. *Eur Urol* 1998;**33**:134-43.
7. Kienle E, Lubben G. Efficacy and safety of leuprorelin acetate depot for prostate cancer. The Gemen Leuprorelin Study Group. *Urol Int* 1996;**56** (Suppl 1):S23-30.
8. Robustelli della Cuna FS, Robustelli della Cuna G. Ormoni antitumorali. In: Bonadonna G, Robustelli della Cuna G. *Medicina Oncologica*. 6° ed. 1999:633-58.
9. Taylor CW, et al. Multicenter randomized clinical *trial* of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1998;**16**:994-9.

10. Jonat W. Luteinizing hormone-releasing hormone analogues – the rationale for adjuvant use in premenopausal women with early breast cancer. *Br J Cancer* 1998;**78** (Suppl 4):S5-8.
11. Harvey HA, et al. Medical castration produced by the GnRH leuprolide to treat metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1985;**3**:1068-72.
12. Marini L, et al. Direct antiproliferative effect of triptorelin on human breast cancer cells. *Anticancer Res* 1994;**14**:1881-5.
13. Garcia-Giralt E, et al. Phase II trial of decapeptyl (D-TRP-6), a potent luteinizing hormone-releasing hormone analogue in untreated advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1996;**19**:455-8.
14. Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Wilson JD et al eds. *Williams textbook of endocrinology*. 9th ed. W. B. Saunders Company, 1998:1509-625.
15. Boepple PA, et al. Use of a potent, long-acting agonist of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in the treatment of precocious puberty. *Endocr Rev* 1986;**7**:24-33.
16. Boepple PA, et al. Impact of sex steroids and their suppression of on skeletal growth maturation. *Am J Physiol* 1988;**255**:559-66.
17. Meldrum DR, et al. "Medina oophorectomy" using a long-acting GnRH agonist – a possible new approach to the treatment of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;**54**:1081-3.
18. Cedar MI, et al. Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist plus medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1990;**75**:641-5.
19. Maheux R. Treatment of uterine leiomyomata: past, present and future. *Horm Res* 1989;**32**:125-33.

NOTA 55

<p>Antibiotici iniettabili per uso territoriale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cefamandolo - cefonicid - ceftazolo - cefurossima - cefmetazolo - cefotetan - ceftaxima - cefodizima - cefoperazone - cefotaxima - ceftazidima* - ceftizoxima - ceftriaxone - cefepime* - mezlocillina - piperacillina - ampicillina+ sulbactam - piperacillina+ tazobactam* - ticarcillina+ac. clavulanico* - amikacina - gentamicina - netilmicina - tobramicina 	<p><i>La prescrizione carico del SSN degli antibiotici iniettabili per l'uso comunitario, è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - trattamento iniettivo di infezioni gravi delle vie respiratorie, delle vie urinarie, dei tessuti molli, intra-addominali, ostetrico-ginecologiche, ossee e articolari; - trattamento iniettivo delle infezioni causate da microrganismi resistenti ai più comuni antibiotici, particolarmente nei pazienti immunocompromessi. <p>Un razionale utilizzo degli antibiotici permette di preservare l'ambiente territoriale extra-ospedaliero dalla diffusione delle resistenze batteriche, mantenendolo separato da quello ospedaliero ed evitando il ricorso all'ospedalizzazione per trattare infezioni risolubili efficacemente al domicilio del paziente. Tali farmaci non dovrebbero rappresentare, di norma, la prima scelta terapeutica, ma vanno riservati a casi selezionati, anche allo scopo di prevenire l'insorgere di ceppi resistenti sul territorio; ciò vale in particolare per gli antibiotici impiegati nei confronti di <i>Pseudomonas aeruginosa</i> contrassegnati da asterisco (*). Per gli aminoglicosidi in particolare è indicato l'impiego in associazione con β lattamine, in pazienti anziani che vivono in RSA o strutture protette, in pazienti defedati o immuno-compromessi o recentemente dimessi dall'ospedale e/o sottoposti a trattamenti protratti con antibiotici a largo spettro, allo scopo di potenziare o ampliare lo spettro d'azione antibatterica.</p>
---	--

Motivazioni e criteri applicativi

Gli obiettivi della presente nota sono: 1) ottenere il successo terapeutico in caso di infezioni gravi in ambienti extra-ospedalieri, in particolare anche quando sia in causa un agente eziologico resistente ai più comuni antibiotici o nel paziente immunocompromesso; 2) limitare l'induzione di meccanismi di resistenza nei patogeni presenti in comunità.

Devono essere considerati due importanti punti:

1. le infezioni extra-ospedaliere sono suscettibili di un trattamento efficace con agenti a spettro più ristretto per via orale (ad es. infezioni di orecchio, naso e gola, sinusiti, infezioni delle basse vie respiratorie, dei tessuti molli, delle vie urinarie);
2. nel trattamento delle infezioni gravi, per massimizzare l'efficacia della terapia antibiotica, devono essere attentamente considerate le caratteristiche farmacocinetiche delle molecole presenti nella nota, utilizzando precisamente, secondo le indicazioni della scheda tecnica, dosi e numero di somministrazioni adeguate, così da ridurre il rischio di induzione di resistenze batteriche.

La scelta terapeutica è quasi sempre su base empirica, basata su una diagnosi eziologica presuntiva, su linee guida locali, nazionali od internazionali, ma, ove possibile, va ricercata la diagnosi microbiologica che consenta una terapia mirata.

Concettualmente possiamo suddividere i farmaci presenti nella nota in 6 gruppi.

1. Cefalosporine di II generazione (cefamandolo, cefonicid, ceftazolo, cefurossima) e cefamicine (cefmetazolo, cefotetan, ceftaxima).
2. Penicilline protette (ampicillina + sulbactam).
3. Cefalosporine di III (cefodizima, cefoperazone, cefotaxima, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxone) e di IV generazione (cefepime).
4. Ureidopenicilline (mezlocillina e piperacillina).

5. Ureidopenicilline e carbossipenicilline protette (piperacillina–tazobactam e ticarcicillina–acido clavulanico).

6. Aminoglicosidi (amikacina, gentamicina, netilmicina, tobramicina).

Le prime due classi di farmaci presentano analogie di spettro antibatterico e di attività clinica in infezioni, gravi, sostenute dai più comuni germi comunitari, ma non da *Pseudomonas spp.*

Le ureidopenicilline e le cefalosporine di III e IV generazione dimostrano attività nei riguardi di gram-negativi produttori di beta-lattamasi. Alcune di queste molecole, identificabili con un asterisco, sono efficaci nei confronti di *Pseudomonas aeruginosa*. Poiché le infezioni sostenute da alcune *Enterobacteriaceae* produttrici di beta-lattamasi cosiddette ad ampio spettro (ESBL) non sono più confinate solo in ambiente ospedaliero, ma sono in aumento anche in ambito territoriale extra-ospedaliero, va tenuto presente che tali molecole conferiscono alto grado di resistenza a molti antibiotici inseriti nella nota, con la eccezione di cefepime, cefotaxima, cefotetan, ceftazidime, piperacillina/tazobactam e ticarcicillina/clavulanato purché impiegate secondo posologia corretta per dosi e numero di somministrazioni. In particolare le carbossi- e le ureidopenicilline associate ad inibitori delle beta-lattamasi presentano un ampio spettro di efficacia e sono inoltre caratterizzate da una modesta tendenza all'induzione di resistenze. Per quanto riguarda gli aminoglicosidi è indicato l'impiego con β -lattamine in pazienti anziani che vivono in RSA o strutture protette, in pazienti defedati o immuno-compromessi o recentemente dimessi dall'ospedale e/o sottoposti a trattamenti con antibiotici a largo spettro.

Un razionale utilizzo degli antibiotici permette di preservare l'ambiente territoriale dalla diffusione delle resistenze batteriche, mantenendolo separato da quello ospedaliero ed evita di ricorrere all'ospedalizzazione per trattare infezioni che possono essere risolte efficacemente al domicilio del paziente.

NOTA 56

<p>Antibiotici per continuità ospedale-territorio</p> <ul style="list-style-type: none">- aztreonam- ertapenem- imipinem+ cilastatina- meropenem- rifabutina- teicoplanina	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata al trattamento iniziato in ambito ospedaliero ed al successivo utilizzo in ambito territoriale da parte del Medico di Medicina Generale per garantire la continuità terapeutica.</i></p> <p>La prescrivibilità esclusiva in ambito ospedaliero è finalizzata al mantenimento dell'efficacia ed alla contemporanea prevenzione dell'insorgenza di resistenza batterica ai principi attivi. La scelta di iniziare un trattamento ospedaliero con tali farmaci dovrebbe essere riservata alle infezioni gravi e in assenza di alternative terapeutiche. Ciò non impedisce, tuttavia, dopo la diagnosi e l'inizio del trattamento, il mantenimento della continuità assistenziale ospedale-territorio a carico del SSN, ove fosse necessario proseguire la terapia a domicilio.</p>
---	---

Motivazioni e criteri applicativi

La nota riguarda antimicrobici di impiego selettivo in determinate affezioni critiche. In particolare: 1) farmaci a spettro antibatterico limitato (teicoplanina, rifabutina); 2) farmaci efficaci verso i soli gram-negativi "difficili", simili, nei riguardi di questi, alle cefalosporine di III e IV generazione (aztreonam); 3) carbapenemici (ertapenem, imipinem+cilastatina, meropenem) da riservare alla terapia mirata dei casi più critici.

L'obiettivo della nota è di conservare a tali antibiotici, con una prescrizione inizialmente ospedaliera confortata da adeguate indagini microbiologiche, la loro pienezza di azione antibatterica, evitando il più possibile l'insorgenza di resistenze.

Le motivazioni da cui ha origine la nota 56 si basano pertanto non solo sulla criticità d'uso clinico degli antimicrobici in essa compresi, ma anche su rilevanti aspetti medico-sociali a tutela della salute pubblica, per il costante aumento di resistenza verso gli antimicrobici, legato ad un impiego spesso indiscriminato e non selettivo. Attualmente, il problema di assicurare un uso sempre più mirato degli antimicrobici per controllare l'insorgere delle resistenze, viene riconosciuto a livello internazionale come una vera e propria emergenza sanitaria.

La nota 56 garantisce di fatto la possibilità di proseguire, qualora necessario, a livello domiciliare ed a carico del Servizio Sanitario Nazionale, una terapia antimicrobica mirata e specifica prescritta in ambito ospedaliero, previa individuazione della patologia, assicurando in modo concreto la continuità assistenziale ospedale-territorio.

Bibliografia

1. Goodman et Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Hardman JG et al, eds. 9th ed. New York: McGraw Hill, 1996:1096-7, 1146-7, 1168, 1778, 1036-40.
2. Facts and Comparisons. St. Louis: Walters Kluwer, 2000. Aztreonam:1275-7; carbapenem:1269-75; teicoplanin KU37, rifabutin, KU 12:1389.
3. AHFS Drug information, American Society of Health-System Pharmacists American Hospital Formulary Service, 2000. Aztreonam:226-34; Imipenem and cilastatin sodium:247-56.
4. Antimicrobial resistance. *BMJ* 1998;**317**:609-71.
5. Levy SB. Multidrug resistance – a sign of the times. *N Engl J Med* 1998;**338**:1376-8.

NOTA 57

Antiemetici (antagonisti dei recettori serotoninergici) - dolasetron - granisetron - ondansetron - tropisetron	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata alla prevenzione e al trattamento di nausea e vomito (secondo le indicazioni e le limitazioni per età, previste dalle schede tecniche) secondari a:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - chemioterapia emetizzante; - radioterapia emetizzante (<i>total body irradiation</i> e sull'addome, entro 24 h dall'ultima applicazione). <p>La prescrizione degli antiemetici non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.</p>
---	---

Motivazioni e criteri applicativi

-Trattamento e prevenzione della nausea e del vomito indotti da chemioterapia.

Gli antagonisti dei recettori serotoninergici (5-HT3) sono indicati nel trattamento della nausea e del vomito indotti da chemioterapia. La concomitante somministrazione di desametasone ne migliora l'efficacia proteggendo fino al 90% dei pazienti della comparsa di nausea/vomito acuto (entro 24 ore dopo la chemioterapia). L'efficacia si riduce (40-60%) quando il trattamento viene effettuato in pazienti con vomito tardivo (cioè che compare da almeno 24 ore sino a 5 giorni dopo chemioterapia) che beneficia maggiormente dell'associazione di steroidi e metoclopramide (1). Nel trattamento preventivo per l'adulto non emergono differenze di efficacia tra i principi attivi e la scelta dovrebbe basarsi sul profilo di tollerabilità e il costo di ciascuno di essi.

- Trattamento dell'emesi da radioterapia.

Granisetron e ondansetron, si sono dimostrati efficaci nel controllare il vomito indotto dalla irradiazione sul corpo intero ("total body irradiation", TBI) (2) e sull'addome (3-6). Tuttavia in caso di radioterapia e frazioni abituali sull'addome la somministrazione di desametasone sembra essere sufficiente (7). Inoltre, non c'è evidenza che la terapia antiemetica sia efficace dopo 24 ore dall'ultima applicazione di radioterapia.

Gli antagonisti dei recettori 5-HT3 non sono efficaci nel trattamento di nausea e vomito in pazienti con rallentamento svuotamento gastrico o dispepsia e non dovrebbero essere usati nel trattamento di pazienti con malattie gastrointestinali con nausea/vomito. L'azione rallentante il tempo di transito intestinale giustifica la comparsa di stipsi che è uno degli effetti collaterali più frequenti degli antagonisti dei recettori 5-HT3; altri effetti collaterali in ambito digestivo sono la comparsa di dolore addominale e di singhiozzo. Sono inoltre stati descritti cefalea, sensazione di calore e rossore cutaneo, alterazione degli enzimi epatici, affaticamento, oltre che rare reazioni gravi di ipersensibilità (2).

NOTA 59

Lassativi osmotici - lattitolo - lattulosio	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente condizione patologica:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - encefalopatia porto-sistemica in corso di cirrosi epatica. <p>La prescrizione dei lassativi osmotici non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.</p>
---	---

NOTA 65

Farmaci per la Sclerosi Multipla - glatiramer acetato - interferoni β-1a e β- 1b ricombinanti	<p><i>La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico dei centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - per i pazienti con Sclerosi Multipla recidivante-remittente e punteggio di invalidità da 1 a 5,5 all'EDSS di Kurtzke (<i>Kurtzke Expanded Disability Status Scale</i>): glatiramer acetato; interferone β-1a ricombinante; interferone β-1b ricombinante; - per i pazienti con Sclerosi Multipla secondariamente progressiva e punteggio di invalidità da 3 a 6,5 all'EDSS di Kurtzke e almeno 2 ricadute o 1 punto di incremento all'EDSS nei 2 anni precedenti: interferone β-1b ricombinante. <p>L'opportunità di monitorare la prescrizione e la dispensazione (sempre riservata ai centri autorizzati), attraverso schede <i>ad hoc</i> opportunamente adattate per forma clinica di sclerosi multipla e per tipo di farmaco, sarà valutata a livello delle singole Regioni.</p>
---	--

NOTA 66

<p>FANS non selettivi:</p> <ul style="list-style-type: none">- aceclofenac- acetametacina- acido mefenamico- acido tiaprofenico- amtolmetina- cinnoxicam- dexibuprofene- diclofenac- diclofenac + misoprostolo- fentiazac- flurbiprofene- furprofene- ibuprofene- indometacina- ketoprofene- lornoxicam- meloxicam- nabumetone- naprossene- nimesulide- oxaprozina- piroxicam- proglumetacina- sulindac- tenoxicam <p>COXIB:</p> <ul style="list-style-type: none">- celecoxib- etoricoxib- valdecoxib	<p><i>La prescrizione dei FANS non selettivi a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni patologiche:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- artropatie su base connettivica;- osteoartrosi in fase algica o infiammatoria;- dolore neoplastico;- attacco acuto di gotta. <p><i>La prescrizione dei COXIB (FANS inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi 2) a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- trattamento dei sintomi algici e infiammatori in pazienti affetti da osteoartrosi o artrite reumatoide ad alto rischio per complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore (emorragie, perforazioni, ostruzione pilorica) ove trattati cronicamente con FANS non selettivi (vedi anche nota 1). <p>L'associazione dei COXIB con gli inibitori di pompa o con misoprostolo non è rimborsato dal SSN (vedi anche nota 1).</p>
--	---

Motivazioni e criteri applicativi

FANS

In dosi singole, i FANS hanno attività analgesica paragonabile a quella del paracetamolo. In dosi adeguate e per somministrazioni ripetute hanno effetto analgesico protratto e attività antinfiammatoria, proprietà che li rendono particolarmente efficaci per il dolore continuo associato a flogosi.

I FANS sono gravati da una incidenza di effetti gastrointestinali sfavorevoli (ulcera peptica e sue complicanze; emorragie). Il rischio di ospedalizzazione per una complicanza grave e potenzialmente fatale è stimato fra l'1 e il 2% per anno (1). Questa incidenza aumenta nei soggetti a rischio, come specificato nella nota 1. Per questo motivo uno dei FANS in nota associa come gastroprotettore il misoprostolo e, pertanto, va riservato ai pazienti a rischio. I FANS possono inoltre ridurre l'efficacia degli antipertensivi e dei diuretici, e, in soggetti predisposti e in associazione con altri farmaci nefrolesivi, determinare o aggravare insufficienza renale.

COXIB (1)

Due sono gli studi clinici fondamentali che hanno esaminato comparativamente efficacia e tollerabilità dei due COXIB oggi disponibili: lo studio CLASS (2), che ha comparato il celecoxib con ibuprofen e diclofenac, e lo studio VIGOR (3), che ha comparato rofecoxib con naprossene. Ambedue i COXIB, secondo il parere dei ricercatori, hanno dimostrato una efficacia analoga e una minore tossicità gastrointestinale rispetto ai FANS non selettivi prescelti. Purtroppo entrambi gli studi presentano problemi di interpretazione che mettono in discussione questa conclusione. Lo studio CLASS è stato criticato per il modo con il quale è stato condotto ed ha analizzato i dati. Non solo, ma l'obiettivo dello studio, che era quello di dimostrare per il celecoxib una minore gastrolesività rispetto ai FANS tradizionali, è di fatto fallito, essendo l'incidenza di ulcere complicate (l'*end-point* principale dello studio) analoga per i due trattamenti. Nello studio VIGOR, invece, pur dimostrando il rofecoxib una minore incidenza di effetti indesiderati gastro duodenali (l'*end-point* primario combinato era costituito dalla incidenza complessiva di ulcere complicate e ulcere sintomatiche) rispetto al naprossene, si riscontrava un inaspettato ma significativo aumento di eventi trombotici cardiovascolari gravi nei pazienti trattati con rofecoxib. I risultati degli studi CLASS e VIGOR hanno stimolato l'esecuzione di numerosi altri studi volti a chiarire il rapporto beneficio/rischio dei COXIB. In particolare su due aspetti fondamentali: la reale minore gastrolesività e la possibile maggiore tossicità cardiovascolare rispetto ai FANS tradizionali.

La selettività per la COX-2, infatti, potrebbe essere un'arma a doppio taglio. Potrebbe da un lato garantire una riduzione del rischio di tossicità gastrointestinale, ma di converso essere anche responsabile di un incremento della frequenza di fenomeni tromboembolici e/o della mortalità totale, vista la più alta prevalenza degli eventi cardiovascolari rispetto a quelli gastrointestinali gravi (4).

Per quanto attiene la dimostrazione di una minore gastrolesività da parte dei COX-2 inibitori selettivi, vanno considerati due studi recenti.

Il primo (5) è una revisione sistematica di 9 studi clinici (durata > 12 settimane) che hanno paragonato il celecoxib con i FANS non selettivi. I pazienti trattati con celecoxib hanno mostrato una minore incidenza di interruzioni del trattamento dovute a sintomi gastrointestinali rispetto a quelli trattati con FANS tradizionali (6,2% vs 23%), ma tale vantaggio non veniva confermato se si consideravano tutte le cause di interruzione del trattamento. Ancora, i pazienti trattati con celecoxib presentavano una minore incidenza di ulcere gastro-duodenali rilevate routinariamente all'endoscopia eseguita alla fine delle 12 settimane di trattamento. Detta incidenza risultava essere del 6,2% dei pazienti trattati con celecoxib, del 12,0% nei pazienti trattati con celecoxib + aspirina, del 25,0% nei pazienti trattati con FANS tradizionali e del 26,0% nei pazienti trattati con FANS tradizionali più aspirina. L'incidenza delle gravi complicanze (emorragia, perforazione, ostruzione) era, invece, analoga tra i pazienti trattati con celecoxib (2,7%) e quelli che utilizzavano ibuprofen o diclofenac (5,0%) dimostrando così come la scelta dell'*end-point* terapeutico sia fondamentale per valutare correttamente comparativamente questi farmaci.

Il secondo (6) è uno studio osservazionale sulle emorragie gastrointestinali occorse in oltre 40.000 pazienti anziani trattati con FANS non selettivi o selettivi e 100.000 controlli. Rispetto ai controlli non utilizzatori di FANS, lo studio dimostra un aumentato rischio di emorragie gastrintestinali nei pazienti trattati con FANS non selettivi (RR 4,0), diclofenac + misoprostolo (RR 3,0) e rofecoxib (RR 1,9) ma non con celecoxib (RR 1,0).

I risultati di questi due studi sembrano confermare il dato che i COX-2 inibitori selettivi presentano una minore gastrolesività rispetto ai FANS tradizionali, ma anche che tale migliore tollerabilità è dimostrata solo quando si considerano *end-point* combinati (ulcere endoscopiche e sintomatiche). Mancano dati certi su una minore incidenza di ulcere complicate (emorragia, perforazione, ostruzione), il parametro di valutazione più rilevante. Inoltre, non è chiaro se questa migliore tollerabilità possa essere mantenuta nei pazienti in trattamento con ASA, evenienza necessaria e frequente nella fascia di pazienti ai quali viene prescritto un FANS. Quello che è certo è che la selettività per la COX-2 non è una garanzia di una minore gastrolesività. In uno studio recente su pazienti che avevano presentato un sanguinamento gastrico da FANS la ricorrenza di un episodio emorragico si è verificata nel 4,9% di pazienti trattati con celecoxib e nel 6,4% di quelli trattati con diclofenac + omeprazolo, una differenza statisticamente non significativa (7).

Per quanto attiene al possibile rischio di un incremento di eventi trombotici vascolari nei pazienti in trattamento con COXIB, in particolare con il rofecoxib, i dati disponibili sono ancora incompleti e controversi (8-11).

L'incremento degli eventi avversi cardiovascolari riscontrati nello studio VIGOR può essere casuale o attribuibile ad un effetto cardioprotettivo del naprossene o ad un effetto protrombotico vero e proprio del rofecoxib. Quest'ultimo meccanismo potrebbe risultare plausibile, in quanto i COX-2 inibitori selettivi agiscono inibendo la sintesi delle prostaciline nella parete vascolare ma non quella del trombossano a livello piastrinico, causando così uno slittamento della bilancia emostatica verso uno stato protrombotico.

Va infine tenuto presente come i COXIB possano incrementare la pressione arteriosa sistemica e quindi aumentare nel lungo termine il rischio cardiovascolare.

Non vi sono differenze sostanziali nel profilo di sicurezza tra FANS non selettivi e COX-2 inibitori selettivi in merito alla potenziale nefrotossicità e agli altri eventi avversi.

A fronte di queste ancora numerose incertezze, il profilo della sicurezza a lungo termine dei COX-2 inibitori selettivi appare ancora poco chiaro. Risulta prudente perciò riservarne l'impiego al trattamento di pazienti che sono ad "alto rischio" per effetti avversi gravi gastrointestinali e che non sono a rischio cardiovascolare elevato. Questo in attesa che studi di grandi dimensioni randomizzati di confronto tra i vari farmaci, aventi come *end-point* terapeutici significativi l'incidenza delle ulcere complicate e degli eventi trombotici gravi cardiovascolari possano chiarire il reale rapporto rischio/beneficio di questi farmaci, che rimane a tutt'oggi ancora incerto (12).

Il 30 settembre 2004 la Merck Sharp & Dohme ha ritirato dal commercio in tutto il mondo il rofecoxib. Tale decisione è stata assunta a seguito dell'interruzione prematura di uno studio clinico randomizzato sull'efficacia da parte del rofecoxib nella prevenzione delle poliposi benigne del colon (studio APPROVe). Lo studio è stato interrotto a seguito del riscontro, nei pazienti trattati con rofecoxib, di un aumento dell'incidenza (per un fattore di 3,9) di gravi effetti indesiderati di natura tromboembolica (ictus e IMA) rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Alla luce di quanto sopra esposto appare chiaro come i dubbi avanzati sul profilo di sicurezza cardiovascolare del rofecoxib (e degli altri COXIB) appaiano tuttal più che infondati e richiedano un riesame complessivo del rapporto beneficio/rischio di tutti i COXIB.

Rimane ancora aperta la questione se il rischio di complicanze cardiovascolari sia un effetto di classe correlato al meccanismo d'azione di questa categoria di farmaci.

NOTA 74

<p>Farmaci per l'infertilità femminile e maschile:</p> <ul style="list-style-type: none"> - follitrop rina α da DNA ricombinante - follitrop rina β da DNA ricombinante - menotr opina - urofolli ropina 	<p><i>La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - trattamento dell'infertilità femminile: <ul style="list-style-type: none"> ▪ in donne di età non superiore ai 45 anni e/o con valori di FSH, al 3° giorno del ciclo, non superiori a 30 mUI/ml; ▪ ad un dosaggio massimo di 6.300 unità di FSH per singola prescrizione (singolo ciclo); ▪ ad un massimo complessivo di 12.600 UI/paziente; - trattamento dell'infertilità maschile: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ad un dosaggio massimo per singola prescrizione di 150 UI di FSH 3 volte alla settimana per 4 mesi.
---	---

Motivazioni e criteri applicativi

L'infertilità di coppia è un problema di vaste proporzioni che coinvolge anche in Italia decine di migliaia di persone. L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima intorno al 15-20% le coppie con problemi di fertilità nei paesi industriali avanzati.

L'infertilità di coppia è legata, nel 35% circa dei casi, al fattore femminile, nel 30% al fattore maschile; nel 20% dei casi si rilevano problemi in ambedue i partner e nel 15% dei casi l'infertilità rimane sconosciuta (infertilità inspiegata). Le alterazioni dei fenomeni fisiologici dell'ovulazione rappresentano un'importante causa di infertilità di coppia (18-25% dei casi). L'individuazione dell'ovulazione in queste donne è finalizzata ad indurre lo sviluppo follicolare e la conseguente ovulazione.

Il trattamento dell'infertilità femminile con gonadotropine è pertanto consigliato nelle diverse condizioni patologiche di cicli anovulari. L'indicazione all'uso delle gonadotropine si è notevolmente ampliata negli ultimi decenni, in quanto, oltre a situazioni patologiche di infertilità, le gonadotropine vengono utilizzate anche in donne normo-ovulanti sottoposte ad iperstimolazioni ovariche controllate necessarie al ripristino della fertilità mediante tecniche di procreazione medicalmente assistita (FIVET, ICS)

Tale trattamento, se effettuato con dosi di gonadotropine improprie ed elevate, può essere responsabile:

a) della cosiddetta sindrome da iperstimolazione ovarica, con passaggio di liquido nello spazio peritoneale e conseguenti ipovolemia, oliguria, emocoagulazione, ascite massiva, eventualmente emoperitoneo, shock anche ad esito letale;

b) di eventi tromboembolici in concomitanza o indipendenti dalla suddetta sindrome a carico di organi critici (cervello, polmone e delle estremità);

c) di complicazioni polmonari (atelettasia, dispnea, tachipnea, sindrome della insufficienza respiratoria acuta), oltre a cisti ovariche, torsione degli annessi, forti caldane, reazioni febbrili, nausea, crampi addominali, meteorismo, gravidanze ectopiche e multiple.

Nei casi di iperstimolazione ovarica sono infine controindicati i rapporti sessuali, per il rischio di insorgenza di gravidanze plurime.

Le gonadotropine follicolostimolanti attualmente in uso si possono ricondurre a due grandi gruppi:

1. gonadotropine di origine estrattiva urinaria;
2. gonadotropine ricombinanti prodotte mediante transfezione della linea cellulare ovarica di criceto cinese con plasmidi contenenti le due sub unità geniche che codificano per l'FSH.

Gli studi di confronto tra FSH ricombinante ed urinario sono stati oggetto di consistenti metanalisi nonché di numerosi studi farmacoeconomici; tuttavia, le conclusioni in termini di evidenze certe di maggiore efficacia sono attualmente ancora contrastanti.

L'infertilità maschile ha diverse cause, spesso difficilmente diagnosticabili e soltanto in alcuni casi di alterazione della spermatogenesi (ipogonadismo ipo- o normo-gonadotropo) esiste un razionale per un intervento terapeutico efficace con gonadotropine.

Nell'uomo, la somministrazione di gonadotropine provoca ginecomastia, dolore al seno, mastite, nausea, anormalità delle frazioni lipoproteiche, aumento nel sangue degli enzimi epatici, eritrocitosi.

NOTA 75

<p>Farmaci per la disfunzione erettile:</p> <ul style="list-style-type: none"> - alpro stadil 	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti con:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - lesioni permanenti del midollo spinale e compromissione della funzione erettile. <p>La rimborsabilità è limitata ad alprostadil in quanto efficace nella patologia indicata, per meccanismo di azione e modalità di somministrazione.</p>
--	--

Motivazioni e criteri applicativi

Pur nel massimo rispetto delle norme sulla riservatezza dei dati personali dei propri assistiti, il medico prescrittore deve essere sempre in grado di documentare ai servizi delle ASL che ne facessero richiesta che le prescrizioni del farmaco sono indirizzate a soggetti con lesioni permanenti del midollo spinale con compromissione della funzione erettile.

La rimborsabilità è limitata ad alprostadil, in quanto efficace nella patologia indicata per meccanismo di azione e modalità di somministrazione.

NOTA 76

Sali di ferro: - ferric gluconato - ferro maltoso - ferro so gluconato	<p><i>La prescrizione a carico del SSN, in situazioni di carenza documentata, è limitata alle seguenti categorie di pazienti:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - bambini di età < 3 aa; - donne in gravidanza; - anziani (>65 anni). <p>La prescrizione dei sali di ferro non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.</p>
---	--

NOTA 78

Colliri anti-glucoma: - apraclonidina - brimonidina - brinzolamide - dorzolamide - latanoprost - travoprost - bimatoprost - dorzolamide + timololo - latanoprost + timololo	<p><i>La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <p><i>in monoterapia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - nel trattamento del glaucoma in pazienti per i quali i β-bloccanti sono inefficaci o controindicati; <p><i>in associazione:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - nei pazienti per cui la monoterapia risulti terapeuticamente insufficiente. <p>Il trattamento a base di β-bloccanti va considerato di prima scelta, seguito, ove necessario, dalla monoterapia con uno dei principi attivi elencati o dalla terapia associata.</p>
--	--

Motivazioni e criteri applicativi

La moderna strategia della terapia del glaucoma cronico semplice ad angolo aperto, come suggerita dall'European Glaucoma Society (EGS), prevede l'impiego di un farmaco in monoterapia per il raggiungimento della *target pressure* individuata per ciascun paziente. Se il primo farmaco usato non è efficace nel ridurre la pressione intraoculare o se non è tollerato, si sostituisce con un altro farmaco. Se invece il primo farmaco è ben tollerato ed efficace, ma non sufficiente a raggiungere la *target pressure*, le linee guida prevedono l'aggiunta di un altro farmaco a quello in uso. Questi concetti sono ribaditi anche nelle linee-guida dell'American Academy of Ophthalmology (AAO).

Inoltre, nel proseguimento con la terapia, in caso di progressione dei danni al nervo ottico ed al campo visivo la *target pressure* dovrebbe essere rivalutata; ulteriori aggiustamenti della *target pressure* potrebbero essere presi in considerazione se il paziente è rimasto stabile per almeno cinque anni o in presenza di effetti collaterali.

NOTA 79

Bifosfonati: - ac. alendronico - ac. risedronico - raloxifene	<p><i>La prescrizione a carico del SSN per il trattamento delle lesioni osteoporotiche è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne in post-menopausa con pregresse fratture vertebrali [riduzione 4 mm o più (15%) dell'altezza globale del corpo vertebrale] o del femore non dovute a traumi efficienti: ac. alendronico, ac. risedronico, raloxifene; - profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in uomini con pregresse fratture vertebrali [riduzione 4 mm o più (15%) dell'altezza globale del corpo vertebrale] o del femore non dovute a traumi efficienti: ac. alendronico; - profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne o uomini in trattamento da almeno 3 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi, con pregresse fratture vertebrali [riduzione 4 mm o più (15%) dell'altezza globale del corpo vertebrale] o del femore non dovute a traumi efficienti: ac. alendronico, ac. risedronico; - profilassi primaria di fratture osteoporotiche in donne in menopausa o uomini di età > 50 aa in trattamento da almeno 3 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi: ac. alendronico, ac. risedronico.
--	---

	<p>In tutte le indicazioni è raccomandata la somministrazione associata di calcio e vitamina D. Va, inoltre, sottolineata la necessità di effettuare un adeguato esercizio fisico e di modificare le condizioni ambientali ed individuali favorevoli i traumi per la prevenzione delle fratture. Non deve essere dimenticato, infine, che tutti e tre i principi attivi non sono privi di effetti collaterali anche gravi, dei quali bisogna tenere conto nella valutazione complessiva della terapia.</p> <p>La prescrizione dei bifosfonati e raloxifene non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.</p>
--	--

Motivazioni e criteri applicativi

- *Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne in post-menopausa.*
Per ognuno dei tre farmaci è documentata l'efficacia nel ridurre l'incidenza di fratture post-menopausali (1-8). L'entità di questo effetto, espressa nel numero di donne da trattare per 3 anni per evitare una frattura vertebrale (*Number Needed to Treat, NNT*), è compresa fra 10 e 20; l'effetto è più modesto per le fratture non vertebrali e per quelle del femore. L'utilità di questi farmaci per la prevenzione di fratture in donne con osteoporosi ma senza fratture pregresse è fortemente limitata dalla minore frequenza di fratture (NNT~100) e dalle riserve sull'accuratezza della densitometria minerale ossea come singolo indicatore del rischio di fratture (9-11). Va ricordato inoltre che per la prevenzione delle fratture, e particolarmente quelle del femore, sono necessari anche provvedimenti non farmacologici, come l'esercizio fisico, un ambiente che minimizzi il rischio di traumi (12, 13) ed un adeguato apporto dietetico di calcio e vitamina D.
- *Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in uomini.*
L'efficacia è stata valutata in un trial controllato e randomizzato per il solo alendronato (14), al quale pertanto si riferisce la nota. Il numero dei pazienti del trial (241) non era calcolato per valutare gli effetti del trattamento sulle fratture osteoporotiche. L'efficacia per la prevenzione delle fratture è quindi in parte surrogata dai dati sulla massa ossea.
- *Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne o uomini trattati per più di 3 mesi con più di 5 mg/die di prednisone.*
Effetti favorevoli dei bifosfonati sulla densità minerale ossea sono stati rilevati in più *trial* randomizzati. L'efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali (ma non delle fratture non vertebrali) è stata dimostrata in un *trial* randomizzato per il risedronato (15) e ,più recentemente, per l'alendronato (16), mentre un *trial* con etidronato (17) aveva ottenuto una riduzione di fratture statisticamente non significativa. In questi e in altri studi, l'esposizione ai corticosteroidi, che induce il rischio di osteoporosi clinicamente significativa e di conseguenti fratture osteoporotiche, è generalmente stimata in 7,5 mg/die o più di prednisone o equivalenti per 6 o più mesi. È importante l'osservazione che gli effetti favorevoli dei bifosfonati sulle fratture e sulla densità minerale ossea sono più evidenti nelle donne in post-menopausa.

Mentre alendronato e risedronato appartengono entrambi alla classe dei bifosfonati, il raloxifene è un modulatore dei recettori estrogenici. Esso associa agli effetti sull'osso quello di ridurre fattori aterogeni come il colesterolo e le lipoproteine LDL (4-6); non è ancora noto se quest'effetto su indicatori biochimici si traduca in una riduzione di eventi cardiovascolari (infarto del miocardio, altri). I tre farmaci della nota non sono privi di effetti indesiderati: l'alendronato può causare o accentuare esofagite (18,19) particolarmente in donne con reflusso gastro-esofageo o alterata motilità esofagea o che assumono FANS o che sono incapaci di seguire le raccomandazioni del foglietto illustrativo (compressa presa a digiuno con abbondante acqua, posizione eretta o seduta per almeno trenta minuti). Secondo i dati riportati in alcuni piccoli *trial* pubblicati in abstract e un *trial* comparativo su 515 donne (20), il risedronato risulterebbe meglio tollerato. È tuttavia necessario tener presente che i danni esofagei da alendronato non emergono dai *trial*, ma dalla più estesa e meno controllata esperienza post-commercializzazione. Gli effetti indesiderati del raloxifene sono correlati al suo meccanismo d'azione: effetti minori sono le vampate di calore, crampi alle gambe, edema periferico. L'effetto indesiderato più serio, peraltro comune agli estrogeni, è rappresentato dall'incidenza di tromboembolia venosa, che era dell'1% nelle donne trattate e dello 0,3% nelle donne che ricevevano un placebo (4, 5).

NOTA 79 BIS

<p>Ormoni paratiroidi: - teriparatide</p>	<p><i>La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre due volte (per un totale complessivo di 18 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Provincie autonome di Trento e Bolzano è limitata a pazienti che:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - subiscono una ulteriore frattura vertebrale o di femore non dovuta a traumi efficienti in corso di trattamento consolidato, da almeno 1 anno con alendronato, risedronato e raloxifene.
---	---

NOTA 82

Antileucotrieni: - montelukast - zafirlukast	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- nel trattamento di "seconda linea" dell'asma moderato persistente, in aggiunta agli steroidi per via inalatoria, quando questi non garantiscano un controllo adeguato della patologia, anche dopo associazione con β_2 agonisti;- nella profilassi dell'asma da sforzo. <p>Quando gli steroidi risultino insufficienti è preferibile, piuttosto che aumentarne il dosaggio, aggiungere un farmaco di "seconda linea". Tra questi la prima scelta è rappresentata dai β_2 agonisti a lunga durata d'azione, seguiti, come seconda scelta, dagli antileucotrieni.</p>
--	--

Motivazioni e criteri applicativi

Nei pazienti affetti da asma lieve-moderata persistente non controllata da steroidi inalatori, è preferibile aggiungere un farmaco di seconda linea (beta-2 inalatori a lunga durata d'azione, teofillina o antagonisti dei leucotrieni) piuttosto che aumentare la dose di steroide inalatorio (1). Fra queste terapie di seconda linea, i beta-2 inalatori a lunga durata d'azione costituiscono i farmaci di prima scelta. Gli antagonisti dei leucotrieni costituiscono farmaci di seconda linea, da aggiungere quindi agli steroidi inalatori e ai β_2 stimolanti, quando tale associazione non sia sufficiente a controllare la sintomatologia o per mantenere il controllo con dosaggio ridotto di steroide inalatorio in pazienti con asma persistente di moderata entità (2-4).

Gli steroidi per via inalatoria sono i farmaci di prima linea e di prima scelta nel trattamento dell'asma lieve persistente, ma, quando inefficaci o non tollerati, possono essere sostituiti, come seconda scelta, dagli antagonisti dei leucotrieni. Questi ultimi invece sono sconsigliati nell'asma grave persistente in quanto non efficaci (5) e potenzialmente associati allo sviluppo di complicanze quali la sindrome di Churg-Strauss (6).

Gli antagonisti dei leucotrieni sono inoltre consigliati come farmaci di prima scelta nella profilassi dell'asma da sforzo in alternativa ai beta-2 stimolanti a breve o lunga durata d'azione o ai cromoni (1, 7, 8).

NOTA 83

Lacrime artificiali	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- trattamento sintomatico dei pazienti affetti da malattia di Sjögren o fenomeno di Sjögren (<i>sindrome sicca</i> in corso di patologia autoimmune), poiché non sono disponibili terapie a carattere curativo. <p>La prescrizione delle lacrime artificiali non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.</p>
---------------------	--

Motivazioni e criteri applicativi

La terapia della malattia di Sjögren o fenomeno di Sjögren (*sindrome sicca* in corso di patologia autoimmune) è attualmente solo sintomatica ed è diretta alla riduzione delle manifestazioni di insufficienza esocrina. La correzione della secchezza oculare può essere effettuata con sostanze di natura diversa, per le quali esista una dimostrazione clinica di efficacia.

NOTA 84

Farmaci attivi sui virus erpetici: - aciclovir - brivudin - famciclo - vir - valaciclo - vir	<p><i>La prescrizione a carico del SSN in soggetti immunocompetenti è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <p>Virus Herpes Simplex:</p> <ul style="list-style-type: none">- trattamento delle infezioni genitali acute: aciclovir, famciclovir, valaciclovir;- profilassi e trattamento delle recidive a localizzazione genitale: aciclovir, famciclovir, valaciclovir;- cheratite erpetica: aciclovir;- trattamento della stomatite in età pediatrica: aciclovir. <p>Virus Varicella-Zoster:</p> <ul style="list-style-type: none">- trattamento della varicella: aciclovir;- trattamento delle infezioni da H. Zoster cutaneo: aciclovir, famciclovir, valaciclovir, brivudin. <p>La prescrizione dei farmaci attivi sui virus erpetici non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate nei pazienti immunocompetenti (v. Herpes Labialis).</p>
--	--

Motivazioni e criteri applicativi

La terapia dell'*Herpes simplex* a localizzazione genitale persegue essenzialmente quattro scopi:

- ridurre la durata delle lesioni mucocutanee;
- ridurre il dolore associato alle lesioni;
- prevenire le complicanze (encefalite, radicolite);
- ridurre lo *shedding* virale riducendo così la trasmissione.

L'aciclovir è il farmaco di riferimento per la terapia dell'*Herpes simplex* a localizzazione genitale, il primo ad essere introdotto negli anni '80, con dimostrata superiorità sul placebo (1).

Valaciclovir e famciclovir sono farmaci più recenti, per i quali è dimostrata una efficacia pari all'aciclovir (2) in studi controllati comparativi con l'aciclovir stesso (mentre non esistono *trial* comparativi tra i due).

Gli schemi raccomandati di terapia sono:

prima infezione:

- aciclovir: 400 mg x 3 / die per 7-10 gg;
- valaciclovir: 500 mg x 2 / die per 7-10 gg;
- famciclovir 250 mg x 3 / die per 7-10 gg;

recidive:

- aciclovir: 400 mg x 3 / die per 5 gg;
- valaciclovir: 500 mg x 2 / die per 3 gg (*);
- famciclovir 250 mg x 2 / die per 5 gg.

(*) Un recente studio ha dimostrato l'equivalenza dei trattamenti per 3 vs 5 gg (3).

In modo analogo, esistono *trial* che dimostrano l'efficacia di aciclovir vs placebo per la profilassi delle recidive dell'*Herpes* genitale, così come l'equivalenza di valaciclovir e famciclovir con l'aciclovir (4). Gli scopi della profilassi dell'*Herpes* genitale sono:

- ridurre il numero delle recidive;
- ridurre la severità delle recidive;
- migliorare la salute psico-sociale del soggetto affetto;
- ridurre lo *shedding* virale asintomatico riducendo così la trasmissione (fino all'80% delle nuove infezioni erpetiche sono acquisite da fonte asintomatica).

Gli schemi raccomandati di profilassi sono (in genere per 9 mesi, ripetibile):

- aciclovir: 400 mg x 2 / die;
- valaciclovir: 500-1000 mg / die;
- famciclovir 250 mg x 2 / die.

Il vantaggio di famciclovir e valaciclovir rispetto ad aciclovir è nella posologia, con un minor numero di assunzioni giornaliere e/o giorni di trattamento.

Per quanto concerne la terapia della varicella, l'aciclovir è il farmaco di riferimento, il primo ad essere introdotto negli anni '80 (5). Non vi sono studi clinici controllati dell'equivalenza di valaciclovir e famciclovir con aciclovir. Questi ultimi due farmaci non sono autorizzati per il trattamento della varicella.

Per la terapia dell'*Herpes zoster*, invece, l'aciclovir non è più generalmente considerato il farmaco di riferimento, sebbene l'efficacia rispetto al placebo rimanga confermata (5). Valaciclovir risulta infatti più efficace di aciclovir nell'accorciamento della durata del dolore associato alle lesioni cutanee e nella riduzione della neurite post-erpetica (6).

Famciclovir è equivalente ad aciclovir in termini di risoluzione delle lesioni cutanee e del dolore associato (7).

Valaciclovir e famciclovir sono stati comparati tra loro e giudicati equivalenti nel tempo di risoluzione del dolore e nella prevenzione della neuropatia post-erpetica in uno studio controllato (8).

Brivudin è un analogo nucleosidico pirimidinico (a differenza di aciclovir che è un analogo nucleosidico purinico) registrato per la sola indicazione dell'infezione da *Herpes Zoster*.

Gli studi registrativi di Brivudin dimostrano una riduzione statisticamente significativa (da 17 a 13 ore rispetto all'aciclovir) del tempo di eruzione di nuove lesioni vescicolose da VZV (9). Il tempo di crostizzazione delle lesioni e di scomparsa del dolore associato alla fase acuta sono simili per brivudin e aciclovir. È, inoltre, suggerita la possibile riduzione dell'incidenza (ma non della durata) delle lesioni vescicolose. Uno studio ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa della neurite post-erpetica (PHN) in soggetti trattati con brivudin vs aciclovir (10).

Gli schemi raccomandati di terapia sono:

- aciclovir: 800 mg x 5 / die;
- valaciclovir: 1000 mg x 3 / die;
- famciclovir 250 - 500 mg x 3 / die;
- brivudin 125 mg x 1 / die.

La gengivostomatite erpetica è la più comune manifestazione clinica dell'infezione primaria da HSV-1 in età pediatrica. Sebbene si tratti di una malattia autolimitante, essa ha un decorso di 10-14 giorni e determina difficoltà alla alimentazione e reidratazione che spesso conducono all'ospedalizzazione. In uno studio controllato in bambini di età compresa fra 1 e 6 anni il trattamento con aciclovir ha dimostrato più precoce scomparsa delle lesioni e dei sintomi, riduzione del tempo di viral shedding, basso tasso di ricorrenze, assenza di eventi avversi rispetto al placebo (11).

NOTA 85

Farmaci per Alzheimer (inibitori dell'acetilcolinesterasi): - donepe zil	La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) individuate dalle Regioni e dalle Provincie Autonome di Trento e Bolzano, è limitata ai pazienti con malattia di Alzheimer di grado lieve e moderato.
--	--

- mina	galanta	Alle UVA è affidato il compito di effettuare o, eventualmente, confermare una diagnosi precedente e di stabilire il grado di severità in accordo alla scala MMSE.
- mina	rivastig	Il piano terapeutico deve essere formulato sulla base della diagnosi iniziale di probabile demenza di Alzheimer di grado lieve-moderato. La risposta clinica dovrà essere monitorata ad intervalli regolari dall'inizio della terapia: <ul style="list-style-type: none"> • a 1 mese, per la valutazione degli effetti collaterali e per l'aggiustamento del piano terapeutico; • a 3 mesi, per una prima valutazione della risposta e per il monitoraggio della tollerabilità: la rimborsabilità del trattamento oltre i tre mesi deve basarsi sul non peggioramento dello stato cognitivo del paziente valutato tramite MMSE ed esame clinico; • ogni 6 mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità.

Motivazioni e criteri applicativi

La risposta clinica dovrà essere monitorata ad intervalli regolari :

- a 1 mese, per la valutazione degli effetti collaterali e per l'aggiustamento del piano terapeutico;
- a 3 mesi, per una prima valutazione della risposta e per il monitoraggio della tollerabilità; la decisione sulla eventuale prosecuzione del trattamento oltre i tre mesi dovrà essere basata sul non peggioramento dello stato cognitivo del paziente valutato tramite il MMSE e l'esame clinico; l'andamento clinico nei primi mesi di terapia è fortemente indicativo dell'andamento a più lungo termine; nell'ambito del progetto Cronos il 55% dei pazienti rispondenti a 3 mesi (intesi come coloro che hanno avuto una variazione del MMSE di almeno 2 punti) mantengono poi la risposta a 9 mesi, mentre solo il 6% dei pazienti non rispondenti a 3 mesi presenta successivamente una risposta a 9 mesi;
- ripetuta ogni 6 mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità.

In aggiunta a ciò è opportuno ricordare che il trattamento deve essere interrotto nel caso di scarsa tollerabilità o scarsa compliance e in tutti i casi in cui, secondo il giudizio dell'unità valutativa, il beneficio clinico sia insufficiente per giustificare una continuazione della terapia. Il trattamento deve essere, comunque, interrotto quando il punteggio MMSE abbia raggiunto un valore uguale o inferiore a 10.

Le Unità di Valutazione Alzheimer dovranno garantire :

- la capacità di valutare il paziente con disturbi cognitivo-comportamentali seguendo un percorso diagnostico strutturato;
- la capacità di mantenere un contatto ed una interazione costante con il medico di Medicina Generale in modo da assicurare la continuità dell'assistenza sanitaria al paziente.

Criteri NINCDS-ADRDA per la diagnosi di probabile demenza di Alzheimer

a) Criteri che devono essere presenti contemporaneamente:

- demenza stabilita dall'esame clinico e documentata da test oggettivi (ad es. MMSE) e confermata dalla somministrazione di test neuropsicologici;
- deficit in due o più funzioni cognitive;
- progressivo deterioramento della memoria e di almeno un'altra funzione cognitiva;
- nessun disturbo della coscienza;
- comparsa tra i 40 e i 90 anni;
- assenza di altre patologie del SNC o malattie sistemiche che possano causare demenza.

b) Criteri a supporto della diagnosi:

- progressivo deterioramento di specifiche funzioni cognitive quali linguaggio (afasia), capacità motoria (aprassia) e percezione (agnosia);
- riduzione della indipendenza nello svolgimento delle attività quotidiane;
- storia familiare di disturbi simili;
- eventuale quadro di *neuroimaging* (ad es. atrofia cerebrale).

NOTA 87

Antispastici urinari: - ossibuti - nina	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente condizione:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - pazienti affetti da incontinenza urinaria, nei casi in cui il disturbo minzionale sia correlato a patologie del sistema nervoso centrale (es. ictus, morbo di Parkinson, traumi, tumori, spina bifida, sclerosi multipla). <p>La prescrizione dell'ossibutinina non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.</p>
---	---

Motivazioni e criteri applicativi

In condizioni normali, la minzione ha inizio per contrazione del muscolo detrusore della vescica, mediata dall'innervazione colinergica, cui segue un rilasciamento dello sfintere urinario. In caso di instabilità del detrusore, contrazioni involontarie della vescica causano pollachiuria, bisogno impellente di urinare e incontinenza.

L'ossibutinina è un farmaco anticolinergico utilizzato nel trattamento della vescica iperattiva. L'ossibutinina determina un rilasciamento della muscolatura liscia vescicale, sia per la sua attività antimuscarinica sia per un effetto diretto sulla muscolatura liscia. Molti studi clinici hanno dimostrato la reale efficacia dell'ossibutinina nel controllo della iperattività detrusoriale, inclusa l'iperreflessia. Il farmaco, riducendo efficacemente la frequenza della minzione, diminuisce il numero degli episodi di incontinenza e incrementa la capacità della vescica. Thuroff, et al. (1) hanno raccolto 15 studi clinici controllati e randomizzati su un totale di 476 pazienti trattati con ossibutinina. La riduzione media dell'incontinenza urinaria osservata in tali soggetti è stata circa il 52% e la riduzione media relativa alla frequenza della minzione nelle 24 ore è stata circa il 33%. In tale studio la compliance dei pazienti è stata del 97% e la comparsa di effetti collaterali (prevalentemente secchezza delle fauci) è stata osservata solo dell'8% (2). L'efficacia dell'ossibutinina è stata dimostrata anche per somministrazione intravesicale (3).

Bibliografia

1. Thuroff JW, Chartier-Kastler E, Corcus J, et al. Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. *World J Urol* 1998;**16** Suppl 1:S48.
2. Amarenco G, Marquis P, McCarthy C, et al. Qualité de vie des femmes souffrant d'impériosité mictionnelle avec ou sans fuites: étude prospective après traitement par oxybutinine (1701 cas). *Presse Medicale* 1998;**27**:5.
3. Palmer LS, ZeboJd K, FirEt CF, et al. Complications of intravesical oxybutynin chloride therapy in the pediatric myelomeningocele population. *J Urol* 1997;**157**:638.

NOTA 88

Cortisonici per uso topico	<p><i>La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi dei centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Provincie Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alla seguente condizione:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - pazienti affetti da patologie gravi e croniche (ad es. psoriasi, dermatite atopica).
----------------------------	---

NOTA 89

Antistaminici	<p><i>La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, è limitata alla seguente condizione:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - pazienti affetti da patologie su base allergica di grado medio e grave (rinocongiuntivite allergica stagionale, orticaria persistente non vasculitica) per trattamenti prolungati (superiori ai 60 giorni).
---------------	---

Motivazioni e criteri applicativi:

Le malattie allergiche costituiscono un serio problema sanitario sia per il costante e continuo incremento epidemiologico in Italia (i dati ISTAT si attestano attualmente sul 20% dell'intera popolazione) (1), sia per i risvolti farmaco-economici: i costi per il trattamento e le assenze lavorative e scolastiche (2, 3). Le forme perenni alterano significativamente la qualità di vita, addirittura tanto quanto l'asma lieve o moderata (4).

La rinite e la rinocongiuntivite allergica rappresentano il più importante fattore di rischio per lo sviluppo di asma bronchiale e spesso le due patologie sono associate. Un non adeguato trattamento delle vie aeree superiori comporta un insuccesso terapeutico nel paziente asmatico (5-7). Per questi motivi la rinite allergica deve essere considerata una patologia importante sia per le sue caratteristiche di cronicità sia per il fatto di essere un fattore aggravante l'asma. A tale proposito deve essere sottolineato lo stretto legame esistente tra la rinite allergica e la patologia asmatica: questo nesso è talmente cruciale che l'OMS ha stilato un documento che valuta appunto l'impatto della rinite allergica sull'asma (ARIA Document "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma") (8). Da tale documento emerge il concetto che la rinite allergica è caratterizzata da un processo infiammatorio strettamente dipendente dall'esposizione all'allergene causale, anche in assenza di sintomi. Si evince inoltre che un trattamento ottimale della rinite allergica può prevenire l'insorgenza di asma o migliorare l'asma coesistente (9). Il documento ARIA ha anche rivisitato la classificazione e i protocolli terapeutici della rinite allergica. La nuova classificazione è basata sulla durata dei sintomi e prevede due forme: intermittente e persistente. La seconda è caratterizzata dalla presenza di sintomi rinitici per più di quattro giorni alla settimana e per più di quattro settimane consecutive. A seconda dell'impatto sulle attività del soggetto, del senso di fastidio e delle ripercussioni sul sonno, la rinocongiuntivite allergica è riclassificata in base all'intensità dei sintomi in lieve e moderata grave. Il trattamento pertanto deve essere differenziato a seconda della forma e della gravità. Tale trattamento deve essere indirizzato verso obiettivi prioritari: l'antagonismo degli effetti indotti dai mediatori sugli organi bersaglio e la riduzione dell'accumulo delle cellule infiammatorie attivate (12, 13). In questa ottica, l'instamina costituisce il più importante mediatore patogenetico (14).

Gli antistaminici sono farmaci che esplicano il loro ruolo con differenti meccanismi tra i quali il principale è il blocco del recettore H1 per l'instamina. I farmaci di seconda generazione possiedono proprietà farmacologiche aggiunte che differiscono tra le diverse molecole (15- 20). In vitro sono in grado di bloccare il rilascio di mediatori da basofili e mastociti (21-26). Possono avere anche un effetto antinfiammatorio.

Gli antistaminici di seconda generazione si sono dimostrati più efficaci e accompagnati da minori effetti collaterali di sedazione rispetto a quelli di prima generazione, nonché da migliore *compliance* (monosomministrazione) (28- 32).

Nell'orticaria acuta e cronica sono efficaci sintomatici. Sono in grado di ridurre il numero, la dimensione e la durata delle lesioni cutanee negli episodi di orticaria (33-36). Nell'orticaria cronica si ottengono risultati migliori nella somministrazione continua rispetto a quella

intermittente al bisogno (36). Nei casi di orticaria vasculitica la risposta agli antistaminici non è ottimale (31). Nella dermatite atopica non hanno effetto sul decorso della malattia (38, 39).
Le attuali evidenze non supportano l'uso di antistaminici nella terapia dell'asma (Gina 2001) (40). Gli antistaminici non sono indicati nel raffreddore comune sia in monoterapia sia associati a decongestionanti (Cochrane 2003) (41).