

GIUGNO 2017

NUMERO 2

InfoFarma

Informazione Indipendente e Aggiornamento Sanitario



EDITORIALE

Obbligo vaccinale (anche) per gli operatori sanitari ?

FORUM CLINICO

I nuovi antidiabetici nel trattamento del diabete mellito di tipo 2: che cosa apportano?

Nuove Linee Guida nell' ipertensione 2017

NOVITA' SULLE REAZIONI AVVERSE

SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO

dal 1/04/2017 al 20/06/2017

ATTUALITA' IN TERAPIA

Tramadolo / Desketoprofene

Net dal 15/03/2017 al 15/06/2017

OBBLIGO VACCINALE (ANCHE) PER GLI OPERATORI SANITARI?

M. Valsecchi

Medico Igienista
ex Direttore
Dip.Prevenzione
ULSS20

Fin dalla sua nascita la tecnica vaccinale è stata al centro di furiose polemiche sociali, politiche e tecniche suscitate dall'utilizzo di strumenti legislativi coercitivi volti a garantire un'ampia diffusione di questa pratica.

Sintesi dell'intervento di Massimo Valsecchi al Convegno "Medice cura te ipsum: le vaccinazioni nell'operatore sanitario". Pisa, 27 marzo 2017.

Fissiamo, infatti, la nascita delle vaccinazioni al 1796 data della fortunata esperienza di Jenner che sperimentò la nuova linfa vaccinica contro il vaiolo. Venivano, in questo modo, così superate le gravi difficoltà logistiche e le limitazioni delle precedenti pratiche di innesto di vaiolo da umano ad umano e veniva aperta, per la prima volta, una strada praticabile alla vaccinazione di massa.

Nove anni dopo, nel 1805, Napoleone introduceva, infatti, l'obbligo della vaccinazione antivaiolosa nell'esercito francese e, l'anno seguente, l'obbligo veniva esteso ai neonati del principato di Piombino e Lucca, esempio che ebbe, a stretto seguito, molti imitatori fra cui il Regno d'Italia nel 1888.

L'Inghilterra, in primo tempo, rese la vaccinazione universale e gratuita ed, in seguito, introdusse l'obbligo di vaccinazione (*Vaccination Acts del 1840, 1841 e 1853*).

I successivi *Acts del 1861, 1867 e 1871* introdussero la coercibilità della vaccinazione da parte dei *Vaccination Officers* con potestà di processare, imprigionare e confiscare i beni ai genitori che rifiutavano di far vaccinare i propri figli. Nel Paese si sviluppò un appassionato dibattito sui limiti d'intrusione del governo nell'ambito individuale ed un movimento di protesta tanto vivace che ottenne l'abolizione dell'obbligo nel 1898.¹

Come possiamo vedere la storia trascorsa ed anche quella odierna ci insegnano che lo strumento dell'obbligo è un percorso difficile da percorrere e, quindi, tecnici e politici accorti devono avere delle linee guida salde e chiare quando decidono di inoltrarsi.

Ritengo che il punto di riferimento teorico per affrontare questo problema debba essere l'opera di **John Stuart Mill** (Londra 1806 – Avignone 1873).

Filosofo ed economista, esponente di spicco, come suo padre, della corrente dell'Utilitarismo, le sue idee sono considerate l'espressione più elevata del liberalismo democratico. Il suo testo più importante, per il tema che trattiamo, oggi è: *On Liberty*, edito nel 1858, in cui Mill afferma che:

Il solo aspetto della propria condotta di cui ciascuno deve rendere conto alla società è quello riguardante gli altri; per l'aspetto che riguarda soltanto lui, la sua indipendenza è, di diritto, assoluta. Su se stesso, sulla sua mente e sul suo corpo, l'individuo è sovrano.

La costrizione sia in forma diretta sia sotto forma di pene e sanzioni per chi non si adegua, non è più ammissibile come strumento di progresso, ed è giustificabile solo per la sicurezza altrui.²

Credo che questa ultima frase costituisca una (forse l'unica) risposta valida al quesito che abbiamo sulla possibilità di ricorrere ad uno strumento coercitivo per vaccinare il personale sanitario.

Il ruolo istituzionale di quest'ultimo (oltre che un'ancora più stringente obbligo etico) è infatti quello di prendersi cura di una particolare sottopopolazione di cittadini che si trova in precarie condizioni di salute. Se ciò è vero in genere, lo è ancor più per particolari sottopopolazioni di immunodepressi o, più in genere, di persone defedate che risultano particolarmente vulnerabili a contagi batterici e/o virali.

Va infine ricordato che, al di là dell'obbligo morale del singolo operatore (*Primum non nocere*) di non recare nocimento in alcun modo alle persone che assiste, un ulteriore obbligo grava sulla struttura sanitaria che organizza le varie modalità di assistenza e che deve garantire la sicurezza degli utenti che ricorrono ai suoi servizi contro ogni fattore di rischio prevedibile e prevenibile.

Sappiamo, come è stato dimostrato dagli interventi precedenti e dai fatti di cronaca di questi giorni, che esiste una consolidata evidenza sul fatto che un operatore sanitario può essere contagiato e può,

a sua volta, costituire fonte di rischio per forme contagiose pericolose per persone in normale stato di salute ed ancor più per soggetti fragili.

Ne deriva che la collettività e, nella fattispecie le strutture sanitarie, hanno l'obbligo indiscutibile di mettere a contatto della popolazione del personale sanitario che non costituisce, anche sotto questo aspetto, una fonte di pericolo.

La via principale per assolvere quest'obbligo è, come sappiamo, quello di ricorrere alla persuasione ma ove questa dovesse risultare inefficace, l'utilizzo di strumenti coercitivi mi appare rispondere in pieno alle considerazioni di Stuart Mill sulle condizioni che autorizzano la collettività ad imporsi in modo coercitivo sull'individuo.

Seguendo con coerenza questo indirizzo, va osservato che non è logico imporre all'operatore sanitario di effettuare tutte le vaccinazioni disponibili, ancorché queste siano di provata efficacia, ma solo quelle verso i patogeni che possono farlo divenire una fonte di pericolo per i suoi assistiti;

In questa logica ad esempio non ritengo sia possibile obbligare un operatore sanitario a vaccinarsi contro il tetano dato che questa vaccinazione è efficace e consigliabile per proteggere la salute dell'operatore ma, date le sue modalità di diffusione, questa malattia costituisce un pericolo solo per l'operatore sanitario ma non per un suo assistito. Dal 2001 al 2010, in Italia ci sono stati **549 casi di tetano; 169 decessi** dal 2006 al 2010 (fonte: Epicentro)

Ritengo, infine, fuorviante ed eticamente pericolosa la posizione di chi argomenta la necessità di vaccinare gli operatori sanitari adducendo la motivazione che la loro assenza per malattie evitabili con la vaccinazione costituisce un motivo di disservizio (e di aggravio dei costi) per la struttura sanitaria da cui sono assunti.

Questa motivazione, infatti, è sì realistica e collocata in un filone di "buon senso" amministrativo ma viola il più volte citato principio di Mill.

Questo indirizzo si presta, inoltre, a percorsi scivolosi verso l'autonomia della sfera personale. Se fosse accettata, infatti, potrebbe, a rigor di logica, consentire al datore di lavoro di vietare, ad esempio, ai suoi dipendenti di fumare tabacco o bere alcolici anche fuori dell'ambiente di lavoro, vietare di superare una determinata soglia di peso corporeo od ingiungerli di praticare, ogni giorno, almeno trenta minuti di attività motoria.

Le pratiche salutari di comprovata efficacia sono ormai numerose ma, se imposte, violano il principio che " *Su se stesso, sulla sua mente e sul suo corpo, l'individuo è sovrano* " e, come ci ricorda Mill, " *della funzione preventiva del governo si può abusare a danno della libertà più facilmente che di quella punitiva; poiché non vi è quasi alcun aspetto della legittima libertà di azione di un individuo che non potrebbe essere descritto, e in modo plausibile, come creazione di condizioni favorevoli a qualche forma di azione criminosa.* "

Riferimenti Bibliografici

1. Baroukh M. Assael, *Il favoloso innesto. Storia sociale della vaccinazione*. Ed. Laterza, 1995.
2. John Stuart Mill, *Saggio sulla libertà*, Ed. Il Saggiatore, 2009

I NUOVI ANTIDIABETICI NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2: CHE COSA APPORTANO?

A.Salvador;

M. Font;

¹Farmacista
Specializzanda
Università di
Padova

²Farmacista
ULSS9

Per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (DM2) sono entrate in commercio nel 2008 due nuove classi di antidiabetici, noti anche come farmaci attivi sul sistema delle incretine. Si tratta dei farmaci inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (i DPP-4i) o gliptine, ai quali è seguita la commercializzazione di associazioni a dosi fisse di questi principi attivi con metformina.

Nello stesso anno è stato commercializzato l'exenatide, capostipite della classe degli agonisti del glucagone-like-peptide-1 (GLP-1a) e che, a differenza delle gliptine, viene somministrata sottocute.

Nel 2015 è stata commercializzata una nuova classe di farmaci antidiabetici orali con altro meccanismo d'azione: gli inibitori reversibili del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT-2i), sia come singoli principi attivi che associati a metformina. (vedi tabella 1)

Obiettivo di questa revisione è quello di valutare le evidenze disponibili in letteratura su queste nuove classi di farmaci in termini di efficacia e di sicurezza.

Le Incretine

Le incretine sono ormoni di un sistema endogeno coinvolto nella regolazione fisiologica dell'omeostasi del glucosio. Comprendono il peptide-1 glucagone-simile (GLP-1) e il polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP), vengono rilasciate dall'intestino durante il giorno ed il loro livello aumenta in risposta all'assunzione di cibi.

Questi ormoni stimolano la secrezione d'insulina in modo glucosio-dipendente, diminuiscono la secrezione di glucagone, rallentano lo svuotamento gastrico e aumentano il senso di sazietà. L'attività del GLP-1 e del GIP è limitata dall'enzima DPP-4 che idrolizza rapidamente le incretine a metaboliti inattivi.

1. Farmaci attivi sul sistema delle incretine

1.A Inibitori della dipeptidil peptidasi 4(DPP-4i) o Gliptine .

Questi farmaci impediscono l'idrolisi delle incretine da parte dell'enzima DPP-4, aumentando pertanto le concentrazioni plasmatiche delle forme attive di GLP-1 e GIP. Di conseguenza determinano un aumento del rilascio di insulina e una diminuzione dei livelli di glucagone in modo glucosio-dipendente.

Risultano attualmente in commercio 5 principi attivi singoli oppure associati a metformina (o a pioglitazone nel caso di alogliptin). Oltre agli effetti ipoglicemizzanti, i DPP-4i non sembrano avere un effetto sul peso corporeo, né sui valori pressori e sul colesterolo LDL¹.

1.B. GLP-1 agonisti (GLP-1a)

Tali farmaci aumentano i livelli di GLP-1, stimolando la secrezione d'insulina con una modalità glucosio-dipendente e riducendo di conseguenza i livelli di glucosio. Man mano che la glicemia diminuisce, la secrezione di insulina rallenta. Sopprimono anche la secrezione di glucagone e rallentano lo svuotamento gastrico.

Attualmente in Italia sono in commercio 4 principi attivi. L'exenatide, capostipite del gruppo, esiste anche in formulazione retard (a somministrazione settimanale). Gli agonisti del GLP-1 mostrano un effetto di riduzione del peso (≈ 3 kg), dei valori pressori (2-3 mm Hg sistolici), ma sembrano aumentare il battito cardiaco (2-3 bpm)¹.

2. SGLT-2: Inibitori reversibili del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT-2i)

Il co-trasportatore sodio-glucosio è responsabile, quale trasportatore principale, del riassorbimento del glucosio dal filtrato glomerulare nella circolazione ed è abbondantemente espresso a livello renale.

La quantità di glucosio rimossa dal rene è dipendente dalla concentrazione dello zucchero nel sangue e dalla velocità di filtrazione glomerulare (GFR). I farmaci SGLT-2i riducono il riassorbimento renale di glucosio dal tubulo prossimale provocando glicosuria.

Risultano in commercio 3 principi attivi singoli oppure associati a metformina; la loro via di somministrazione è orale. Hanno un effetto sulla riduzione del peso (2-3 kg) e la riduzione della pressione arteriosa (3-6/1-2 mmHg sistolica e diastolica rispettivamente)¹.

Tabella 1: Caratteristiche delle nuove classi di antidiabetici

Classe	Meccanismo d'azione/via di somministrazione	Principio attivo	Nome commerciale	Δ HbA1c	Posologia
Inibitori DPP-4	Inattivazione lenta delle incretine che stimolano la secrezione d'insulina in modo dipendente dal glucosio ORALE	Sitagliptin	Januvia®	-0,74% ¹	1 cpr/die
		Sitagliptin + Metformina	Janumet®		individualizzata
		Linagliptin	Trajenta®		1 cpr/die
		Linagliptin + Metformina	Jentadueto®		individualizzata
		Saxagliptin	Onglyza®		1 cpr/die
		Saxagliptin + Metformina	Komboglyze®		individualizzata
		Alogliptin + Pioglitazone	Incresync®		individualizzata
		Alogliptin	Vipidia®		1 cpr/die
		Alogliptin + Metformina	Vipdomet®		individualizzata
		Vildagliptin	Galvus®		2 cpr/die
Vildagliptin + Metformina	Eucreas®	individualizzata			
GLP-1a	Stimolazione della secrezione d'insulina in modo dipendente dal glucosio SOTTOCUTE	Exenatide settimanale	Bydureon®	da -0,8% a -1,5% ¹	2 mg/settimana
		Exenatide	Byetta®		5-10 mg/12 ore
		Liraglutide	Victoza®		1 dose/die
		Lixisenatide	Lyxumia®		1 dose/die
		Dulaglutide	Trulicity®		0,75 mg-1,5 mg/sett
SGLT-2	Riducono il riassorbimento renale di glucosio causando un aumento di escrezione di glucosio nell'urina ORALE	Dapagliflozin	Forxiga®	da -0,6% a -1% ¹	1 dose/die
		Dapagliflozin+ Metformina	Xigduo®		2 cpr/die
		Empagliflozin	Jardiance®		1 cpr/die
		Empagliflozin + Metformina	Synjardy®		2 cpr/die
		Canagliflozin	Invokana®		1 cpr/die
		Canagliflozin+ Metformina	Vokanamet®		Individualizzata

Efficacia dei nuovi antidiabetici

A partire da evidenze fornite da studi clinici di fase III, randomizzati e controllati², tutti i nuovi antidiabetici per il trattamento del DM2 sono stati autorizzati dall'EMA, sia in monoterapia, sia in associazione a dose fisse con metformina.

La maggior parte degli studi registrativi "pivotali" ha valutato, come end point primario, la diminuzione dell'emoglobina glicata (HbA1c) rispetto al placebo per una durata media di 26 settimane. Il valore medio raggiunto di riduzione di HbA1c rispetto a placebo per ciascuna classe dei nuovi antidiabetici è rappresentato in *tabella 1*.

La classe che ha riportato una maggior efficacia ipoglicemizzante è quella dei GLP-1a, seguita da quella degli inibitori SGLT-2 e, da ultimo, dei DPP-4i. Non risultano ad oggi disponibili studi clinici randomizzati e controllati che abbiano dimostrato l'efficacia di questi farmaci nel diminuire gli **outcome microvascolari** (cecità, amputazioni, insufficienza renale).

Un recente studio di coorte, svolto nell'ambito delle cure primarie in Inghilterra³, ha coinvolto circa 470.000 pazienti con DM2, trattati con vari tipi di farmaci ipoglicemizzanti (metformina, insuline, sulfoniluree, glitazoni, DPP-4i,) ed infine, altri ipoglicemizzanti, categoria che include diversi farmaci, tra cui gli inibitori SGLT-2).

Lo studio ha valutato diversi outcome microvascolari per ciascuna di queste classi terapeutiche, sia in monoterapia che in terapia associata (duplice oppure triplice). In monoterapia, rispetto alla metformina, la classe dei DPP-4i ha mostrato un aumento significativo del rischio di insufficienza renale HR=3,52 (2.04-6,07).

Nella duplice terapia, rispetto alla monoterapia con metformina, l'associazione metformina più gliptine ha evidenziato una diminuzione significativa del rischio d'iperglicemia.

La triplice terapia metformina più sulfonilurea e gliptine (oppure pioglitazone) ha mostrato una riduzione del rischio di cecità. In questo studio non sono stati considerati gli GLP-1a neppure gli SGLT-2i. Come atteso, il rischio di ipoglicemia è risultato superiore tanto con le sulfoniluree che con l'insulina rispetto gli altri agenti ipoglicemizzanti. Per quanto riguarda gli **outcome macrovascolari**, su questi nuovi farmaci sono disponibili i risultati di vari studi clinici⁴⁻¹⁶.

Si tratta di studi richiesti dalle autorità regolatorie (FDA per prima) allo scopo di escludere un aumento del rischio cardiovascolare da parte dei farmaci ipoglicemizzanti (come era successo anni fa per il rosiglitazone). Nella *tabella 2* sono riportati i vari studi svolti, oppure in corso, per le varie classi dei nuovi antidiabetici.

Sugli inibitori DPP-4, i vari studi hanno confrontato una popolazione ad alto rischio cardiovascolare verso placebo per periodi che oscillano fra 1,5 anni (alogliptin)⁸ e 3 anni (sitagliptin)⁴.

Tutti questi farmaci (tranne linagliptin, i cui due studi sono ancora in corso)⁵⁻⁶ hanno riportato una sostanziale sovrapposibilità di eventi indesiderati rispetto al placebo. Tuttavia, saxagliptin ha mostrato un aumento significativo del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (3,5% vs 2,8%)⁷.

Un aumento, anche se non significativo, è stato evidenziato anche per alogliptin, (3,9% vs 3,3%)⁸.

Tabella 2: outcome cardiovascolari dei nuovi antidiabetici

Classe	Pr. attivo	studio; (n° pazienti)	Outcome	Risultato
Inibitori DPP-4	Sitagliptin	TECOS ⁴ ; n=14.671	morte CV+IMA non fatale+stroke non fatale+ricovero per angina instabile	No differenza significativa vs placebo
	Linagliptin	CAROLINA ⁵ ; n=6.000 (vs glimepiride); CARMELINA ⁶ ; n=8.300 (vs placebo)	tempo al primo evento di: morte CV+IMA non fatale+stroke non fatale + ricovero per angina instabile	Studi attualmente in corso. Data stimata di completamento: marzo 2019 e gennaio 2018 rispettivamente ⁷
	Saxagliptin	SAVOR_TIMI 53 ⁷ ; n=16.492	morte CV+IMA non fatale + stroke non fatale	No differenza significativa vs placebo. Aumento significativo del rischio di scompenso
	Alogliptin	EXAMINE ⁸ ; n=5.380	morte CV+IMA non fatale+stroke non fatale	No differenza significativa vs placebo.
	Vildagliptin	VIVIDD ⁹ ; n=254	funzione ventricolare sinistra (LVEF) alle 52 settimane	LVEF: no differenza significativa vs placebo. Aumento della mortalità totale.
GLP-1 agonisti	Exenatide settimanale	EXSCEL ¹⁰ ; n=14.000	tempo al primo evento di: morte CV+IMA non fatale +stroke non fatale	Studio attualmente in corso. Data completamento stimata: aprile 2018 ⁶
	Liraglutide	LEADER ¹¹ ; n=9.340	tempo dalla randomizzazione al primo evento di: morte CV+IMA non fatale +stroke non fatale + ricovero per angina instabile	end point primario: HR=0,78 e mortalità totale: HR=0,85; entrambi significativi.
	Lixisenatide	ELIXA ¹² ; n=6.068	morte CV+IMA non fatale + stroke non fatale+ricovero per angina instabile	No differenza significativa vs placebo
	Dulaglutide	REWIND ¹³ ; n=9.622	tempo al primo evento di: morte CV+IMA non fatale +stroke non fatale	Studio attualmente in corso. Data completamento stimata: luglio 2018 ⁶
Inibitori SGLT-2	Dapagliflozin	DECLARE-TIMI ¹⁴ ; n=17.150	tempo al primo evento di: morte CV+IMA o stroke ischemico	Studio attualmente in corso. Data completamento stimata: aprile 2019 ⁶
	Empagliflozin	EMPA_REG OUTCOME ¹⁵ ; n=7.034	morte CV+IMA non fatale + stroke non fatale + ricovero per angina instabile	end point primario: HR=0,86. Diminuzione significativa della mortalità totale (HR=0,68) e del ricovero per scompenso
	Canagliflozin	CANVAS ¹⁶ ; n=4.411	morte CV+IMA non fatale + stroke non fatale	studio in corso. Data completamento stimata: febbraio 2017 ⁷

Infine, nello studio VIVID⁹ in pazienti con scompenso cardiaco, non sono state riscontrate differenze nella funzione ventricolare sinistra tra i pazienti trattati con vildagliptin rispetto quelli trattati con placebo; nel gruppo trattato con vildagliptin si è osservato tuttavia un aumento del volume diastolico sinistro finale e della mortalità per tutte le cause⁹.

Per i farmaci appartenenti alla classe degli agonisti GLP-1¹⁰⁻¹³, risultano ad oggi disponibili i risultati di due studi (liraglutide e lixisenatide)¹¹⁻¹² con un tempo medio di follow-up rispettivamente di 3,8 e 2,1 anni. Solo nel primo è stata riscontrata una significativa riduzione del rischio cardiovascolare (end point primario) e della mortalità totale. Gli studi relativi agli altri 2 farmaci del gruppo sono attualmente in corso e dovrebbero concludersi entro il 2018⁶.

Dei tre inibitori SGLT-2, solo per empagliflozin risultano ad oggi disponibili i risultati dello studio EMPA_REG OUTCOME¹⁵, che hanno dimostrato una significativa riduzione dell'end point primario, costituito da mortalità totale e rischio di ricovero per scompenso cardiaco.

E' stato ipotizzato che questo effetto positivo sia principalmente legato all'azione diuretica del farmaco, anche se, a lungo termine, possono influire anche gli effetti ipoglicemizzante e ipotensivo, nonché quello sulla riduzione di peso¹⁵. Gli altri due studi su dapagliflozin e canagliflozin sono ancora in corso^{14,16}.

Lo stesso studio di coorte che ha valutato gli outcome microvascolari delle varie classi di farmaci ipoglicemizzanti³, ha anche preso in esame gli outcome macrovascolari¹⁷, costituiti da scompenso cardiaco, malattia cardiovascolare e mortalità per tutte le cause, in una coorte di paziente DM2 seguiti per una durata media di 5,7 anni. L'uso dei DPP-4i in duplice terapia è stato associato ad un minor rischio di mortalità (18%) e di scompenso (14%), senza parallelamente riscontrare un cambiamento sul rischio cardiovascolare.

Tuttavia, nella monoterapia con gliptine si osserva un aumento significativo del rischio di malattia cardiovascolare e di mortalità totale. Uno studio caso-controllo ha valutato il rischio di scompenso cardiaco in pazienti ricoverati per scompenso rispetto a controlli diabetici¹⁸. La coorte includeva circa 1,5 milioni di pazienti diabetici di cui 29.741 ricoverati per scompenso cardiaco.

Rispetto a pazienti trattati con altri antidiabetici, non è stato rilevato alcun aumento del rischio di ricovero per scompenso tra i pazienti trattati con incretin-mimetici (DPP-4i e GLP-1a), né tra i pazienti con anamnesi di scompenso né tra quelli senza.

Malgrado i risultati incoraggianti degli studi osservazionali sui nuovi antidiabetici, **il rischio di bias inerenti a questi studi rende opportuno attendere i risultati degli RCT** tuttora in corso per capire se, e quanto, le nuove classi di antidiabetici siano in grado di migliorare o meno gli outcome macrovascolari nei pazienti diabetici rispetto a placebo. In attesa dei risultati degli studi in corso, le evidenze disponibili degli incretin-mimetici, in particolare sugli outcome clinici rilevanti, sono tuttora limitate¹⁹.

Eventi avversi dei nuovi antidiabetici

Un aumento del rischio di pancreatite e di cancro pancreatico è stato osservato con DPP-4i. Da parte delle agenzie regolatorie è stato segnalato un aumento del rischio di artralgie severe che, nella maggior parte dei casi riportati, si risolveva entro 1 mese dalla sospensione del farmaco.

Rischio di scompenso cardiaco è stato riscontrato nei trattati con saxagliptin o alogliptin, soprattutto in soggetti con preesistenti patologie cardiache o nefropatie^{7,8}.

Come reazione avversa frequente dei GLP-1a è riportata la nausea, in particolare all'inizio del trattamento. Effetti avversi frequenti sono pure vomito e diarrea.

Tra gli effetti avversi gravi è stato segnalato un aumento del rischio di pancreatite, anche se il nesso causale non è stato dimostrato².

Per quanto riguarda gli SGLT-2i, l'effetto avverso più frequentemente riportato sono le infezioni genitali fungine e un incremento di infezioni urinarie. Esiste il rischio di disidratazione, in particolare negli anziani². Inoltre, sia FDA che EMA hanno effettuato una revisione del rischio di chetoacidosi diabetica nel DM2, che si manifesta nei primi mesi di trattamento e si presenta in maniera atipica con solo un moderato aumento della glicemia.

Il meccanismo mediante il quale gli SGLT-2i sono stati correlati a questa forma di chetoacidosi non è stato ancora compreso. La sintomatologia include: nausea, vomito, anoressia, dolori addominali, dispnea, confusione, sete eccessiva, difficoltà di respirazione, stato confusionale, inusuale stanchezza o sonnolenza.

In presenza di sospetto di chetoacidosi diabetica, da confermare con test che rilevino la presenza di chetoni, indipendentemente dai valori di glicemia, il trattamento va interrotto immediatamente. Il trattamento deve essere anche sospeso nei pazienti ospedalizzati per interventi di chirurgia maggiore o per gravi patologie acute; il trattamento può essere poi ripreso una volta che le condizioni del paziente si sono stabilizzate²⁰.

Sono stati segnalati casi gravi di urosepsi e di grave insufficienza renale correlabile a canaglifozin e dapaglifozin, alcuni di questi ad esito fatale. Recentemente l'Agenzia europea dei medicinali (EMA) ha informato che, in due studi clinici ancora in corso (CANVAS e CANVAS-R), è stato osservato un aumento dei casi di amputazione degli arti inferiori (soprattutto le dita dei piedi) in pazienti trattati con canaglifozin rispetto a quelli sottoposti a placebo²¹.

Considerato un evento non frequente (che si verifica tra 1 e 10 pazienti su 1.000) il rischio potrebbe riguardare gli altri principi attivi della stessa classe.

Tra i vari avvertimenti riguardanti l'importanza del monitoraggio dei pazienti ad alto rischio d'amputazione, quello di considerare l'interruzione del trattamento con canaglifozin qualora il paziente sviluppi complicanze che precedono l'amputazione come infezioni, ulcere cutanee, osteomielite o cancrena²².

Le raccomandazioni delle Linee Guida

Esiste una notevole eterogeneità nell'approccio terapeutico ai pazienti con DM2 che si desume dalle raccomandazioni delle linee guida più rilevanti a livello internazionale, in particolare in caso di nuova diagnosi oppure per una durata della malattia inferiore a 10 anni e senza patologia cardiovascolare.

Nella tabella 3 sono sintetizzate le principali raccomandazioni tratte dalle linee guida internazionali più note (e dalle linee d'indirizzo della Regione Veneto) per il trattamento farmacologico del DM2.

Come si può osservare, c'è un sostanziale consenso sull'utilizzo della metformina come farmaco di prima scelta, in assenza di un'adeguata risposta alle modifiche della dieta e dello stile di vita. Va segnalato che, per le linee guida americane, la prima scelta può essere attuata con qualsiasi degli agenti orali attualmente disponibili. In Italia, gli incretin-mimetici (i DPP-4i che i GLP-1a) sono sottoposti a limitazioni determinate dal piano terapeutico AIFA. Questi farmaci sono rimborsabili **solo in duplice o triplice terapia**, qualora siano soddisfatte le seguenti condizioni alla prima prescrizione:

- ◆ Fallimento terapeutico, definito come livelli di HbA1c $\geq 7,5\%$, alla dose massima tollerata della terapia ipoglicemizzante corrente e dopo adeguata modifica dello stile di vita.
- ◆ Livelli di HbA1c $\leq 8,5\%$, un livello dal quale è ragionevole raggiungere il target con l'aggiunta del nuovo farmaco, considerato che la riduzione media di HbA1c con questi farmaci è di circa $\leq 1\%$.
- ◆ Rischio di ipoglicemie severe o condizionanti le attività quotidiane.
- ◆ L'uso in monoterapia di questi farmaci è rimborsabile limitatamente ai pazienti con insufficienza renale cronica a partire da grado moderato-severo.

E' possibile associare insulina basale con tutti i farmaci tranne che con exenatide e dulaglutide.

Per quanto riguarda i farmaci SGLT-2i, anche questi sottoposti a piano terapeutico, possono essere utilizzati sia in monoterapia che in associazione ad altri antidiabetici, inclusa l'insulina. Non è raccomandato l'utilizzo nei pazienti >75 anni né in caso di insufficienza renale a partire dal grado moderato.

Le evidenze a supporto della scelta di un secondo agente ipoglicemizzante, da aggiungere quando la glicemia non è adeguatamente controllata con metformina, sono attualmente insufficienti e mancano studi di confronto tra i vari farmaci. Due studi in corso, lo studio TOSCA²⁹ e lo studio GRADE³⁰ potranno apportare una risposta a questo importante quesito.

Lo studio TOSCA, disegnato dalla società italiana di diabetologi (SID) e supportato dall'AIFA, ha come obiettivo quello di valutare, in circa 5000 pazienti con DM2 non adeguatamente compensati con metformina in monoterapia, gli effetti di due schemi terapeutici: metformina + pioglitazone oppure metformina + sulfonilurea (glibenclamide 5 mg/die; gliclazide 30 mg/die o glimepiride 2 mg/die) per una durata di 48 mesi.

Tabella 3: raccomandazione del trattamento farmacologico diabete tipo 2 secondo le LG

	Monoterapia	Duplice	Triplice	Altro
NICE ²³ 2016	Metformina (M)	4 opzioni: 1) M+DPP-4i 2) M +pioglitazone (P), 3) M+sulfoniluree (SU) 4) M +SGLT-2i	3 opzioni: 1)M+DPP-4i+SU; 2) M+P+SU; 3) M+P o SU + SGLT-2i.	Trattamenti a base di insulina in caso di fallimento della duplice GLP-1a in pazienti con BMI>35 kg/m ²
ADA/EASD ²⁴ 2015	M	M+ qualsiasi delle altre classi, inclusi i GLP-1 o l'insulina basale	flessibilità per il 3° farmaco. Insulina basale se il target di HbA1c non raggiunto dopo 3 mesi di duplice terapia.	La scelta del secondo farmaco va fatta secondo le preferenze del paziente e le caratteristiche dei vari farmaci
AACE/ACE ²⁵ 2016	M oppure GLP-1, SGLT-2, DPP-4i, P, acarbiosio oppure SU	Quando HbA1c>7,5% oppure se non si raggiunge il goal terapeutico dopo 3 mesi di monoterapia	quando non si raggiunge il goal terapeutico dopo 3 mesi di duplice terapia	
ACP ²⁶ 2017	M	Aggiungere a M un farmaco tra i seguenti : SU; P, SGLT-2 oppure DPP-4i		La selezione del secondo farmaco andrebbe fatta col paziente dopo aver discusso benefici, effetti avversi e costi delle varie opzioni terapeutiche
CDA ²⁷ 2015	M	M+ qualsiasi delle altre classi, inclusi i GLP-1 o l'insulina	Aggiungere un altro farmaco di una classe differente oppure aggiungere/intensificare insulina	il secondo farmaco da aggiungere a M può variare in funzione delle caratteristiche del paziente e del farmaco
REGIONE ²⁸ VENE-TO 2015	M	M+SU (gliclazide), in assenza di altra comorbidità		il secondo farmaco da aggiungere a M può variare in funzione della comorbidità del paziente

Tabella 4: principali caratteristiche delle varie classi d'ipoglicemizzanti²⁷

Classe	Rischio ipoglicemia	Effetto sul peso	Altre considerazioni	Costo ²⁸
Acarbiosio	raramente	neutro o diminuzione	miglioramento del controllo post-prandiale. Effetti avversi gastrointestinali	11,5 €
DPP-4-i	raramente	neutro o diminuzione	effetti avversi gastrointestinali	40,1 €
GLP-1 a	raramente	diminuzione	effetti avversi gastrointestinali	75,5 €
Insuline	si	aumento	senza tetto di dose, regimi flessibili	24,9-55,7 €
Repaglinide	si	aumento	Meno ipoglicemia quando si salta un pasto ma richiede 3-4 assunzioni giornaliere. Gliclazide e glimepiride danno meno ipoglicemia di gliburide	4,7 €
Sulfoniluree	si	aumento		4,9 €
SGLT-2 i	raramente	diminuzione	Infezioni urinarie, infezioni genitali, ipotensione, iperlipidemia, attenzione in caso di disfunzione renale o cn l'uso di diuretici dell'ansa. Non usare dapagliflozin in caso di carcinoma vescicale. Chetoacidosi diabetica	32,9 €
Pioglitazone	no	aumento	Scompenso cardiaco, edema, fratture, carcinoma vescicale. Da 6-12 settimane per ottenere il massimo effetto.	14,6 €

L'end point primario dello studio è un aggregato dei seguenti outcome: mortalità per tutte le cause, IMA non fatale, ictus non fatale e la rivascolarizzazione non programmata. I risultati sono attesi per il 2018²⁹.

GRADE è uno studio randomizzato in pazienti con diabete di tipo 2 (circa 5.000) che negli ultimi 10 anni sono stati trattati con metformina. L'obiettivo è di determinare quale duplice terapia presenti il migliore controllo glicemico con minori effetti avversi e più vantaggiosa a lungo termine.

I partecipanti saranno randomizzati a uno dei seguenti trattamenti, in aggiunta alla metformina, per i prossimi 7 anni: glimepiride, sitagliptin, liraglutide, e insulina glargina. Lo studio, iniziato nel 2013, dovrebbe concludersi a fine 2020³⁰.

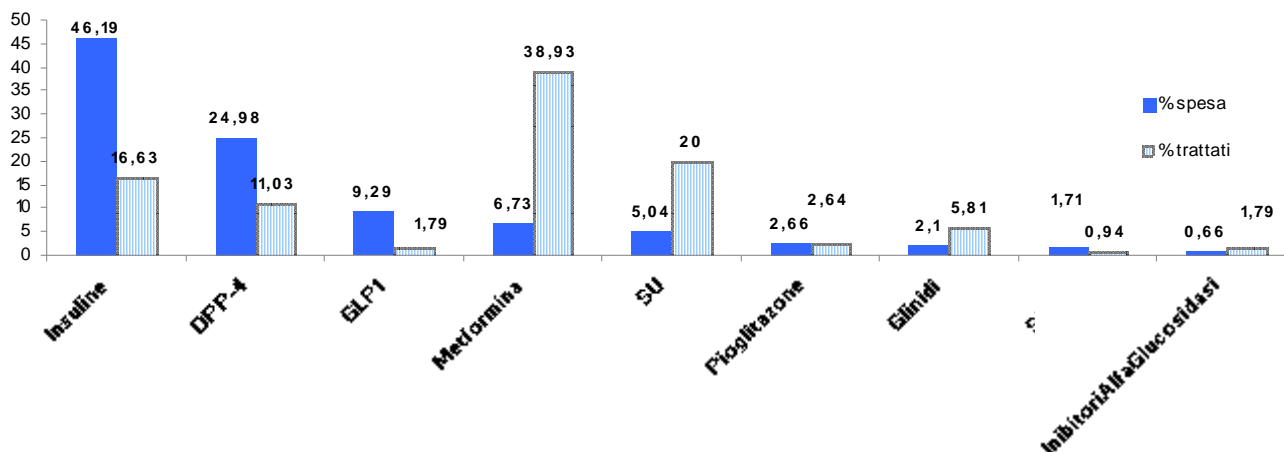
L'utilizzo degli Antidiabetici

Nei primi 8 mesi del 2016, l'utilizzo degli antidiabetici nell'ULSS 20 di Verona è riportato in figura 1. Come si può osservare, il farmaco più utilizzato è la metformina (circa 39% dei trattati) seguito dalle sulfoniluree (20%). La percentuale di pazienti trattati con le nuove classi di ipoglicemizzanti qui considerate (DPP-4i; GLP-1a e SGLT-2i) è inferiore al 14%, ma le tre classi costituiscono circa il 36% della spesa complessiva gli ipoglicemizzanti.

Le insuline, utilizzate in meno del 17% dei trattati, che includerebbe anche i pazienti con diabete di tipo 1, determinano la maggior voce di spesa, superiore al 46% del totale. (vedi figura 1).

Per quanto riguarda l'utilizzo delle sulfoniluree, sia da sole che associate ad altri ipoglicemizzanti, è ormai noto che possono aumentare il rischio di ipoglicemia e di peso. Per i pazienti, che con questi farmaci raggiungono un adeguato controllo glicemico e non manifestano problemi di tollerabilità, è ragionevole la continuazione del trattamento²⁸.

Figura 1- Ippoglicemizzanti (% di pazienti trattati e % spesa) nei primi 8 mesi del 2016 nell'ULSS 20



Conclusioni

Non tutti i farmaci che diminuiscono la glicemia sono in grado di ridurre il rischio cardiovascolare. Gli studi basati solo sull'abbassamento della glicemia non sono più accettabili per prendere decisioni terapeutiche³¹. Rispetto al placebo, le tre nuove classi di antidiabetici per il DM2 considerate in questa revisione hanno dimostrato di ridurre l'HbA1c; esiste, tuttavia una limitata evidenza sull'efficacia di questi farmaci nel diminuire la mortalità totale, gli eventi cardiovascolari (tranne liraglutide ed empaglifozin) e gli outcome microvascolari.

Nella maggior parte delle linee guida per il trattamento del DM2 esiste l'unanime consenso di considerare la metformina come trattamento di prima linea. La scelta di un secondo farmaco tra le varie classi di ipoglicemizzanti dovrebbe essere condivisa con il paziente, dopo aver discusso sui benefici e i rischi di ciascuna di esse. Malgrado i potenziali benefici di liraglutide e canaglifozin nella prevenzione cardiovascolare, questi medicinali non possono sostituire le terapie con statine e antiipertensivi necessari per ridurre il rischio cardiovascolare del paziente diabetico³². I risultati di due studi in corso dovrebbero fornire risposte più consistenti riguardo a quale agente ipoglicemizzante associare alla metformina quando la risposta glicemica non è più adeguata con la monoterapia.

Riferimenti Bibliografici

- Wilding JPH et al., Positioning SGLT2 Inhibitors/incretin-based therapies in the treatment algorithm, *Diab Care* 2016; 39 (Suppl.2): S154.
- European Public Assessment Reports, disponibili in www.ema.europa.eu
- Hippisley-Cox J & Coupland C, Diabetes treatments and risk of amputation, blindness, evere kidney failure, hyperglycaemia: open cohort study in primary care. *BMJ* 2016; 352:i1450.
- Green JP et al., Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes, *N Engl J Med* 2015; 373:232.
- Marx N et al., Design and baseline characteristics of CARdiovascular Outcome trial of LINagliptin versus glimepiride in type 2 diabetes (CAROLINA®), *Diab Vasc Dis Res* 2015; 12: 164.
- Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (CARMELINA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01897532>
- Scirica BM et al., Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, *N Engl J Med* 2013; 369:1317.
- Zannad F et al., Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomized, double-blind trial, *Lancet* 2015; 385:2067.
- Krum H et al., No significant difference in risk of heart failure hospitalization with vildagliptin in diabetic patients with systolic chronic heart failure: VIVID study, poster presented at the 74th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, June 13-17, 2014, San Francisco, CA, USA.
- Holmann RR et al., Rationale and design of the EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL) trial, *Am Heart J* 2016; 174:103.
- Marso SP et al., Liraglutide and cardiovascular outcome in type 2 diabetes, *N Engl J Med* 2016; 375:311.
- Pfeffer MA et al., Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome, *N Engl J Med* 2015; 373:2247.
- Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND). In: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01394952>
- Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58). In: <http://www.timi.org/index.php?page=declare-timi-58>
- Fitchett D et al., Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial, *Eur Heart J* 2016; 37:1526.
- Neal B et al., Rationale, design, and baseline characteristics of the canagliflozin cardiovascular assessment study (CANVAS)—a randomized placebo-controlled trial, *Am Heart J* 2013; 166:217.
- Hippisley-Cox J & Coupland C, Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all cause mortality: cohort study in primary care, *BMJ* 2016 354:i3477.
- Filion KB et al., A multicenter observational study of incretin-based drugs and heart failure, *N Engl J Med* 2016; 374:1145.
- Gamble J-M et al., Incretin-based medications for type 2 diabetes: an overview of reviews, *Diab Obes Metab* 2015; 17:649.
- Raccomandazioni aggiornate sul rischio di chetoacidosi diabetica durante il trattamento con inibitori SGLT2. Nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e con l'agenzia italiana el farmaco. 14 marzo 2015.
- Inibitori SGLT2: informazioni sul rischio potenziale di amputazione delle dita del piede da includere nelle informazioni del prodotto. EMA 24 febbraio 2017
- FDA Drug Safety Communication. FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin and dapagliflozin, 14.06.2016
- NICE guideline [NG28], Type 2 diabetes in adults: management, July 2016.
- Inzucchi SE et al., Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach, *Diab. Care* 2015; 38:140.
- Garber AJ et al., Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm- 2016 executive summary, *Endocr. Pract.* 2016; 22:84.
- Amir Quaseem et al: Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline update from the American college of physicians. *Annals of Internal Medicine* 2017. Doi:10.7326/M16-1860.
- Harper W et al, Policies, guidelines and consensus statements: pharmacologic management of type 2 diabetes-2015 interim update, *Can. J. Diabetes* 2015; 39: 250-252.
- Linee d'indirizzo regionale per l'impiego di farmaci per la terapia el diabete di tipo 2. Allegato A al DGR n. 182 del 1 luglio 2015.
- Studio TOSCA: <http://www.siditalia.it/ricerca/centro-studi-e-ricerche/22-ricerca/centro-studi-e-ricerche/73-tosca/scopo>
- Studio GRADE: <https://portal.bsc.qwu.edu/web/grade>
- Lipska KJ & Krumholz HM: Is haemoglobin A1c the right outcome for studies of diabetes?. *JAMA*. 2017 Jan 26. doi: 10.1001/jama.2017.0029.
- Reisch JEB & Manson JE: Management of type 2 diabetes in 2017. Getting the goal. *JAMA*. 2017. doi:10.1001/jama.2017.0241

NUOVE LINEE GUIDA NELL'IPERTENSIONE 2017

Target pressori e raccomandazioni diverse

L Bozzini

Farmacista.
Verona

Forse in nessun campo della medicina esistono controversie e dibattiti tanto accesi quanto in quello dell'ipertensione arteriosa, e ciò non tanto sui farmaci antipertensivi da utilizzare, su cui esiste una consistente convergenza, quanto invece sui target pressori ottimali da raggiungere.

La disputa si è infiammata negli ultimi tempi in seguito alla pubblicazione degli studi ACCORD¹ e SPRINT² e la presentazione di linee guida per il trattamento dell'ipertensione in adulti di oltre 60 anni ad opera congiunta di American College of Physicians (ACP) e American Academy of Family Physicians (AAFP)³

Un po' di storia (recente) sui target pressori

Dopo la pubblicazione, nel 2003, del Settimo Rapporto Americano del Comitato Nazionale Congiunto su Prevenzione, Diagnosi, Valutazione e Trattamento dell'Ipertensione Arteriosa, noto come JNC-7⁴, per alcuni anni sembrò esistere un ampio consenso su un target di PA <140/90 mmHg per la maggioranza degli ipertesi, indipendentemente dall'età, e su livelli <130/80 mmHg per le persone con diabete, malattie renali croniche ed alcune condizioni cardiovascolari.

Negli anni successivi, da parte di gruppi importanti di esperti, sono state predisposte nuove e differenti raccomandazioni sui target di pressione arteriosa (PA), in particolare a favore delle persone più anziane. Un nuovo Comitato Nazionale americano (JNC-8), ha innalzato il target della pressione arteriosa sistolica (PAS) dei soggetti di età ≥60 anni da un valore <140 mmHg ad uno <150 mmHg⁵.

Per le persone ipertese di età ≥80 anni un comitato di esperti della European Society of Hypertension/European Society of Cardiology ha suggerito un obiettivo pressorio tra 140-150 mmHg⁶, mentre da parte di ipertensivisti dell'American Society of Hypertension e International Society of Hypertension veniva raccomandato un target <150/90 mmHg⁷.

Due studi di notevole importanza: SPRINT e ACCORD

Nel corso di quegli stessi anni è apparso in letteratura un numero crescente di studi clinici, condotti in soggetti ipertesi, spesso portatori di altre patologie (diabete, coronaropatia, ecc), in cui è stata posta a confronto una riduzione intensiva della PA rispetto ad una meno intensiva.

Una sintesi di tali studi è stata pubblicata in InfoFarma del dicembre 2016⁸. I risultati di due di tali indagini, ACCORD¹ e SPRINT², in cui è stata confrontata una riduzione standard del target pressorio (<140 mmHg) rispetto ad una più intensiva (<120 mmHg), hanno particolarmente rinfocolato il dibattito sugli obiettivi di PA più convenienti.

ACCORD¹ è stato condotto su adulti con diabete di tipo 2 (DM2), a rischio elevato di patologie cardiovascolari, evidenziando che la riduzione dell'outcome cardiovascolare combinato (infarto miocardico, ictus o morte cardiovascolare) appare simile tanto con il trattamento intensivo che con quello meno aggressivo. In altri termini, non è riuscito a documentare nessun beneficio nei pazienti diabetici con una riduzione della PAS al di sotto di 120 mmHg.

Nello SPRINT² sono stati arruolati pazienti ipertesi di oltre 50 anni ad alto rischio cardiovascolare (nefropatia cronica, malattia cardiovascolare sintomatica o asintomatica, età ≥75 anni, ecc), ma non diabetici, da trattare in modo standard o aggressivo mirato a raggiungere una PAS inferiore rispettivamente a 140 oppure a 120 mmHg.

Oltre ai pazienti diabetici, altri esclusi dallo studio erano quelli con storia di ictus e quanti non erano ambulatoriali o accolti in setting istituzionali.

I risultati dello studio hanno evidenziato considerevoli benefici della terapia intensiva rispetto alla terapia standard. Il gruppo con target sistolico inferiore a 120 mmHg ha presentato un'incidenza relativa di eventi cardiovascolari del 25% inferiore rispetto a quello in terapia standard, (percentuale assoluta: 5,2% vs 6,8%), un tasso relativo di mortalità cardiovascolare inferiore del 43% (percentuale assoluta: 0,8% vs 1,4%) e un tasso relativo di riduzione di mortalità per tutte le cause inferiore del 27% (percentuale assoluta: 3,3% vs 4,5%).

Un altro dato importante emerso dallo studio è che nei pazienti di età ≥75 anni si sono osservati benefici simili a quelli riscontrati nei soggetti più giovani⁹. E' fuori di dubbio che i risultati dello studio SPRINT² sono impressionanti, tanto da far ipotizzare, da parte di taluni, implicazioni e riflessi di ampia portata nella definizione di nuove linee guida di pratica clinica della PA.

Altri invece ne hanno evidenziato i limiti e le criticità di tipo metodologico e dei contenuti, soprattutto in merito alla loro trasferibilità in ambito delle cure primarie, in cui vengono gestite in grande maggioranza le persone ipertese.

Nello studio ACCORD¹ è invece emerso che la riduzione della PA ottenuta con una terapia intensiva non porta alcun vantaggio in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari e del rischio di morte.

Lo stato di problematicità della materia è ben riflesso in un Editoriale del *New England Journal of Medicine* (settembre 2016), che propone e sponsorizza un'iniziativa assai originale a favore di studiosi in materia: ri-analizzare i dati dello studio SPRINT (disponibili da novembre 2016 in una piattaforma dedicata), sia da soli che accorpati a quelli di altre indagini, per verificarne la consistenza e l'attendibilità¹⁰.

Evidente appare anche lo stato di incertezza sugli orientamenti da dare sul trattamento della PA, in particolare dei target pressori da raggiungere, tanto che American Heart Association (AHA), che attualmente sta rivedendo le linee guida dell'ipertensione, ha invitato le società scientifiche a contribuire ad una serie di approfondimenti, al fine di disporre di opinioni e proposte dei leader più autorevoli a livello internazionale¹¹.

Le linee guida ACP/AAFP³

Le società scientifiche più autorevoli degli ipertensivologi, impegnate nello sviluppo di nuovi indirizzi sul trattamento della PA, si trovano dunque in una fase interlocutoria, espressione di incertezza dovuta a carenza di dati clinici solidi su una materia per vari versi complessa e intricata.

E' implicito anche l'obiettivo dell'iniziativa dell'AHA in precedenza sottolineata: rendere quanto più omogenei gli indirizzi per trattare correttamente l'ipertensione, specie negli anziani¹⁰⁻¹¹.

Nonostante questa situazione di impasse, American College of Physicians (ACP) ed American Academy of Family Physicians (AAFP), agli inizi del 2017, hanno reso pubbliche nuove linee guida per il trattamento farmacologico dell'ipertensione in adulti di età ≥ 60 anni³.

Le raccomandazioni si basano su una revisione sistematica di studi randomizzati e controllati per quanto concerne gli outcome primari, mentre derivano da studi osservazionali relativamente ai rischi del trattamento.

La **Tabella 1** è una sintesi dei principali risultati derivati dalla revisione e delle raccomandazioni di ACP/AAFP sul trattamento antipertensivo individuato.

Target di pressione arteriosa suggeriti

Pur esistendo lacune nelle conoscenze e mancanza di dati clinici definitivi, secondo Aram V. Chobanian, un ipertensivologo americano di notevole notorietà, sono da considerarsi accettabili i valori pressori riportati in **Tabella 2**¹².

Per la maggior parte delle persone con meno di 50 anni è raccomandato un valore di PA $< 120/80$ mmHg, e ciò in base alla quantità di dati epidemiologici che dimostrano un aumento quasi lineare del rischio CV con l'aumentare dei livelli di PA al di sopra questo target. In presenza di malattia CV, malattia renale cronica e diabete, è appropriato un obiettivo di PAS < 130 mm Hg¹².

Per gli ipertesi tra i 50 e 74 anni, nella maggioranza dei casi è considerata appropriata a lungo termine una PAS < 130 mm Hg, anche se sarebbe opportuno prima tendere ad una PAS < 140 mm Hg, e successivamente, se il trattamento è ben tollerato, procedere al target inferiore. Tale approccio è consigliato indipendentemente dalla presenza o assenza di malattia CV o malattia renale cronica.

Nei soggetti con DM2, il target attuale a lungo termine dovrebbe essere una PAS < 140 mm Hg, anche se, alla luce del beneficio osservato in ACCORD¹ nel ridurre l'incidenza di ictus con la terapia intensiva, potrebbe essere preso in considerazione un target leggermente inferiore.

Per le persone di età ≥ 75 anni, ipertese in oltre il 75%, la riduzione della PAS è senza dubbio clinicamente utile, ma il target esatto da raggiungere non è ancora chiaro. Allo stato attuale, un target < 140 mmHg appare ragionevole, ma dovrebbe essere ottenuto tramite un'attenta titolazione dei farmaci, il monitoraggio dell'ipotensione ortostatica, le modificazioni della funzionalità renale e lo stato cognitivo.

Per gli individui che tollerano bene il trattamento, ulteriori tentativi potrebbero essere fatti per raggiungere un target < 130 mm Hg, ma questo può verificarsi in una minoranza di pazienti¹³.

Tabella 1. Sintesi delle linee guida ACP/AAFP sul trattamento farmacologico dell'ipertensione in adulti di età ≥ 60 anni per target di PA più alto vs più basso. (Da Qaseem A et al.³)

Trattamento valutato	Trattamento per target di PAS più alto (<150 mmHg) vs target più basso (<140 mmHg)
Outcome valutati	Mortalità per ogni causa, morbilità e mortalità correlate a ictus, eventi cardiaci.
Benefici	Mortalità, incidenza di ictus ed eventi cardiaci sono risultati tutti ridotti con il trattamento. Con il trattamento per target di PA più basso non si riducono ulteriormente mortalità, qualità di vita e stato funzionale, ma diminuisce l'incidenza di ictus e di eventi cardiaci
Danni	Con il target più basso rispetto al più alto, aumento delle interruzioni per eventi avversi Con trattamento per target più basso, aumento di tosse, ipotensione e rischio di sincope Nessuna differenza tra target più alti e più bassi per outcome renali, cognitivi, cadute e fratture
Effetti avversi	I principali effetti avversi associati ai farmaci antiipertensivi (elenco non esaustivo) sono: Diuretici tiazidici: alterazioni elettrolitiche, disturbi gastrointestinali, rash ed altre reazioni allergiche, disfunzione sessuale negli uomini, reazioni di fotosensibilità, ipotensione ortostatica ACE-inibitori: tosse e iperkaliemia Sartani: vertigini, tosse, iperkaliemia Calcio-antagonisti: vertigini, mal di testa, edema, stipsi Beta-bloccanti: stanchezza e disfunzione sessuale
Raccomandazioni di ACP/AAFP <i>I medici dovrebbero definire gli obiettivi del trattamento dopo aver periodicamente discusso con i pazienti i benefici ottenibili e i possibili rischi dei target di PA a cui tendere</i>	Raccomandazione 1: Iniziare il trattamento nei soggetti di età ≥ 60 anni con PAS persistentemente ≥ 150 mmHg al fine di raggiungere un target pressorio <150 mmHg e ridurre il rischio di mortalità, ictus ed eventi cardiaci (Grado: raccomandazione forte, basata su dimostrazioni di alta qualità). Raccomandazione 2: Nei soggetti di età ≥ 60 anni con storia pregressa di ictus o di attacco ischemico transitorio, considerare l'opportunità di iniziare o intensificare il trattamento in modo da raggiungere un target di PAS <140 mmHg e ridurre il rischio di ictus ricorrente (Grado: raccomandazione debole, moderata qualità dei dati disponibili) Raccomandazione 3: In soggetti di età ≥ 60 anni ad alto rischio CV, sulla base di valutazioni individuali, considerare l'opportunità di iniziare o intensificare il trattamento farmacologico, in modo da raggiungere un target di PAS <140 mmHg e ridurre il rischio di ictus o di eventi cardiaci (Grado: raccomandazione debole, bassa qualità dei dati). I pazienti ad alto rischio CV comprendono quelli con patologia vascolare nota, la maggior parte dei diabetici, i soggetti con malattia renale cronica, quelli con sindrome metabolica o a rischio di malattia CV a 10 anni $\geq 15\%$, gli anziani di età ≥ 75 anni
Considerazioni cliniche	Il trattamento dell'ipertensione include modifiche dello stile di vita quali: perdita di peso, modifiche dietetiche, aumento dell'attività fisica e farmaci antiipertensivi quali i diuretici tiazidici, ACE inibitori, sartani, calcioantagonisti e beta-bloccanti. Prima di iniziare il trattamento antiipertensivo è importante un'accurata misurazione della PA. Alcuni pazienti possono presentare elevati valori pressori in determinati setting clinici, per cui può essere opportuna la misurazione ambulatoriale. Quale fase iniziale o in concomitanza con il trattamento farmacologico, va sempre tenuto in debita considerazione il trattamento non farmacologico, da attuare, tra l'altro, con perdita di peso, modifiche della dieta, aumento dell'attività fisica. Molti anziani possono assumere vari altri farmaci. Al momento di decidere sulle opzioni terapeutiche, i medici dovrebbero tenere presente l'onere del trattamento e le interazioni farmacologiche. Quando si seleziona la terapia farmacologica, dovrebbero essere prescritti, se possibile, i farmaci generici. Limitati sono i dati disponibili negli adulti fragili o in quelli con multimorbilità

Tabella 2 - Target di PA (mmHG) suggeriti per il trattamento dell'ipertensione¹²

Popolazione	<50 anni	50-74 anni	≥75 anni
Popolazione generale	< 120/80	<130 ^b	<140 ^c
Popolazione ad alto rischio ^a	< 120	<130 in presenza o aumentato rischio di malattia CV o di malattia renale cronica ^b	<140 ^c in presenza di DM2

a. Presenza di malattia cardiovascolare (CV) o aumentato rischio CV, di malattia renale cronica o diabete.
b. Trattare inizialmente per una PAS <140 mmHg. Se il trattamento è ben tollerato, tendere a un obiettivo pressorio < 130 mmHg
c. Trattare inizialmente per una PAS <140 mmHg. Se il trattamento è ben tollerato, tendere a un obiettivo pressorio < 130 mmHg

Le Linee guida Canadesi

A cura dell'*Hypertension Canada Guidelines Committee* (HCGC)¹⁴, sono state di recente pubblicate le linee guida annualmente aggiornate su diagnosi, valutazione, prevenzione e trattamento dell'ipertensione negli adulti¹. L'aggiornamento ha comportato l'introduzione di dieci nuove linee di indirizzo, la revisione e la modifica di tre precedenti, mentre cinque sono state soppresse.

Le distinzioni per età e fragilità dei pazienti, presenti nelle linee guida 2016 ed oggetto di considerazione per quando iniziare la terapia antiipertensiva, sono state eliminate.

In pazienti con presenza di danno d'organo macrovascolare o di fattori di rischio cardiovascolari indipendenti, la terapia antiipertensiva va presa in considerazione in presenza di elevati valori medi di pressione arteriosa sistolica, misurata in ambulatorio medico con sistemi automatici* (non-AOBP), ≥ 140 mm Hg.

Per gli individui con ipertensione diastolica (con o senza ipertensione sistolica), sono ora raccomandate, quale iniziale opzione di trattamento a parità della monoterapia, le combinazioni di farmaci a dose fissa in una singola compressa. La preferenza è accordata a preparati contenenti un ACE-inibitore o un sartano in combinazione con un Ca-antagonista o un diuretico. La monoterapia rimane ugualmente come primo approccio al trattamento. Tra le alternative, i diuretici tiazidici, preferibilmente agenti a lunga durata d'azione, i beta-bloccanti, gli ACE-inibitori, i sartani oppure i calcioantagonisti.

Nei pazienti con malattia cardiaca ischemica consolidata, è opportuno agire con cautela nella riduzione della pressione diastolica non-AOBP a valori ≤ 60 mm Hg, in particolare in presenza di ipertrofia ventricolare sinistra.

Dopo un ictus emorragico, nelle prime 24 ore non è raccomandata la riduzione di una pressione arteriosa sistolica non-AOBP a valori <140 mm Hg.

Infine, è ora prevista una guida per lo screening, la diagnosi iniziale, la valutazione e il trattamento dell'ipertensione renovascolare derivante dalla displasia fibromuscolare. Sono oggetto di discussione le prove specifiche e il razionale alla base di ciascuna di queste linee guida.

Per quanto riguarda il trattamento antiipertensivo di prima linea, una recente revisione sistematica Cochrane¹⁵ aveva come obiettivo quello di valutare se ci sono differenze, in termini di outcome clinici, tra la monoterapia e la terapia di associazione quale approccio iniziale nel trattamento dell'ipertensione.

I criteri di selezione degli studi erano i seguenti: studi randomizzati e controllati di almeno 12 mesi di durata, che confrontassero la terapia associativa rispetto la monoterapia e che valutassero la mortalità totale, mortalità cardiovascolare, gli eventi cardiovascolari e gli effetti avversi gravi. Il numero di pazienti ipertesi arruolati per ciascun studio doveva essere ≥ 50.

Unicamente in tre studi, alcuni sottogruppi di pazienti presentavano i requisiti precedenti. Nessuno di questi studi era stato proiettato per pazienti ipertesi che iniziavano il trattamento, quindi gli autori della revisione hanno richiesto i dati per questo sottogruppo di pazienti ipertesi naïf al trattamento (monoterapia: 335 pazienti; terapia di associazione: 233 pazienti). Il numero di partecipanti e di eventi è stato troppo limitato per consentire di giungere a delle conclusioni sulla relativa efficacia della monoterapia rispetto l'associazione quale trattamento iniziale dell'ipertensione.

Sono necessari studi clinici di ampie dimensioni i cui end point clinici siano rilevanti.

Le evidenze che le linee guida canadesi apportano a supporto della raccomandazione della terapia di associazione¹⁶⁻²⁴ sono diverse rispetto quelle della revisione Cochrane. **Solo tre di questi studi sono RCT ma nessuno di questi ha confrontato la monoterapia con la terapia di associazione¹⁸⁻²⁰.**

Target di pressione arteriosa in soggetti anziani: molte linee guida, molta confusione.

una recente intervista a Messerli²⁵ noto esperto nel campo cardiovascolare, illustra alcuni dei punti essenziali riguardo il trattamento dell'ipertensione nell'anziano e la validità delle nuove linee guida.

D: Alla luce di quanto avvenuto nello SPRINT², dovremmo modificare il modo in cui la PA è normalmente misurata?

R: Chiaramente lo SPRINT² è unico, in quanto i valori della PA sono stati ottenuti dopo che il paziente è stato seduto tranquillamente per 5 minuti. Io non credo che ciò sia fattibile, in modo da tradurre i risultati dello SPRINT² direttamente nella pratica clinica. I medici sono troppo impegnati e non hanno né tempo né spazio nei propri ambulatori per misurare la pressione, come è stato fatto nello SPRINT. Cosa si può estrapolare da queste misurazioni? Ci sono dimostrazioni secondo cui si dovrebbero aggiungere circa 10-12 mmHg alle misurazioni della PAS dello SPRINT² per ottenere un valore equivalente, un valore cioè di PA più tipico di un ambulatorio medico¹⁹. Il target di PAS dello SPRINT <120 mm Hg è più simile a 130-135 mm Hg di una misurazione ambulatoriale.

D: Lei si dimostra critico nei confronti delle recenti linee guida ACP/AAFP. Che cosa non le piace in particolare?

R: Gli autori di queste linee guida non hanno sufficiente esperienza della malattia ipertensiva. La loro scarsa competenza è documentata da diverse carenze. Ad esempio, per i pazienti ipertesi di età ≥60 anni raccomandano i beta-bloccanti a parità di altri farmaci antiipertensivi, come i diuretici tiazidici, gli ACE-inibitori, i sartani e i calcio-antagonisti.

I beta-bloccanti sono noti per avere un effetto pseudo-antipertensivo. Nonostante siano in grado di abbassare la PA, non esiste - e lo ripeto - non esiste la dimostrazione che, negli ipertesi di 60 o più anni, i beta-bloccanti riducano l'infarto miocardico, l'ictus o la mortalità. In base a dati molto solidi, i beta-bloccanti non sono farmaci antiipertensivi accettabili per questa fascia di età. Chiaramente, questa raccomandazione ACP/AAFP deve essere considerata una fesseria (*hogwash* nel testo originale, NdT). Posso solo sperare che i medici ignorino la maggior parte di queste raccomandazioni ACP/AAFP, ottengano la loro formazione da altre fonti e continuino a curare i pazienti di 60 anni o più discutendo periodicamente con loro sui benefici e danni di target pressori specifici, così come sui benefici e rischi dei vari farmaci antiipertensivi.

D: Che cosa dovrebbero fare i medici di fronte a linee guida tra loro differenti?

R: Dopo l'JNC 7, ci sono voluti 11 anni per ottenere una nuova serie di linee guida. Ora ne abbiamo sei o sette, e tutte raccontano una storia differente. Per il medico pratico ciò risulta fonte di molta confusione. Il paziente che sta davanti a voi non è mai del tutto conforme al soggetto dello studio o ai pazienti dai quali sono state derivate le ultime linee guida. Nonostante la loro esistenza multipla, devi essere ancora un medico, devi individualizzare la terapia e continuare ad imparare. La maggior parte dei medici sanno che le linee guida sono più per gli avvocati che per i medici

Riferimenti Bibliografici

1. The ACCORD Study Group: Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575-1585
2. The SPRINT Research Group: A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-16
3. Qaseem A et al. Pharmacologic treatment of hypertension in adults aged 60 years or older to higher versus lower blood pressure targets: A clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med* 2017; 166:430-437
4. Chobanian AV et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003; 289:2 560-72
5. James PA et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. *JAMA*. 2014; 311: 507-520
6. Mancia et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens*. 2013; 31: 1281-1357
7. Weber MA et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community. *J Hypertens*. 2014; 32: 3-15
8. Bozzini L, Font M. Ipertensione e curva J: revisione della letteratura. *InfoFarma* 2016; 6:2-9. In <https://www.ulss20.verona.it/data/29/Informazioni/Infofarma%20n.6.2016.pdf>.
9. Williamson JD et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315:2673-82
10. Drazen JM et al. The importance — and the complexities — of data sharing. *N Engl J Med* 2016; 375: 1182-3
11. Domiciczak AF et al. Hypertension: Update 2017. *Hypertension* 2017; 69: 3-4
12. Chobanian AV. Hypertension in 2017—What Is the Right Target? *JAMA*. 2017; 317: 579-580
13. Chobanian AV. SPRINT results in older patients - How low to go? *JAMA*. 2016; 315:2669-2670.
14. Leung AL et al. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults. *Canadian Journal of Cardiology* 33 (2017) 557-576.
15. Garjón J, Saiz LC, Azparren A, Elizondo JJ, Gaminde I, Ariz MJ, Erviti J. First-line combination therapy versus firstline monotherapy for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1. Art. No.: CD010316. DOI: 10.1002/14651858.CD010316.pub2.
16. Corrao G, Nicotra F, Parodi A, et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension* 2011;58:566-72.
17. Gradman AH, Parise H, Lefebvre P, et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension* 2013;61:309-18.
18. Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009;53:646-53.
19. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
20. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2009-20.
21. Sherrill B, Halpern M, Khan S, Zhang J, Panjabi S. Single-pill vs freeequivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13: 22. 898-909.
22. Taylor AA, Shoheiber O. Adherence to antihypertensive therapy with fixed-dose amlodipine besylate/benazepril HCl versus comparable component-based therapy. *Congest Heart Fail* 2003;9:324-32.
23. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427.
24. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290-300. Blood pressure targets in older patients: many guidelines, much confusion. In <http://www.medscape.com/viewarticle/875830>

*tecnica di misurazione della pressione arteriosa più complessa rispetto quella AOBP (vedi tabella S2 del materiale supplementare)¹⁴

CONTRACCEZIONE ORMONALE DI EMERGENZA ED INDUTTORI EPATICI: LEVONORGESTREL

P. Maimone
Farmacista
Verona

NORLEVO® / Medifarm srl
AFTEREL® / Farmitalia srl
ESCAPELLE® / Gedeon Richter itali
STROMALIDAN® / Sandoz spa

Contraccettivi di emergenza
Tutte le specialità e gli equivalenti
Classe C _RNR <18 anni / SOP > 18

Con **Nota Informativa Importante** dello scorso 11 aprile 2017, l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) ha comunicato agli operatori sanitari nuove raccomandazioni relativamente alla sicurezza d'uso del levonorgestrel, nella contraccezione ormonale di emergenza ed alle possibili interazioni con farmaci che inducono il metabolismo epatico.

I contraccettivi di emergenza a base di levonorgestrel si presentano in compresse da 1.5 mg o da 0.75 mg. La somministrazione come dose singola da 1.5 mg (o 2 da 0.75 mg), deve avvenire in un'unica somministrazione entro 72 ore da un rapporto non protetto.

Il farmaco risulta essere meno efficace se viene ritardata la somministrazione. I livelli di esposizione plasmatica di levonorgestrel possono essere minimamente variabili da donna a donna; ma vi sono dati da studi con contraccettivi orali combinati che hanno evidenziato come i livelli ematici di Levonorgestrel vengano ridotti notevolmente in relazione all'uso concomitante di farmaci che agiscono come induttori degli enzimi epatici CYP3A4.

E' stato osservato come la concomitante somministrazione di levonorgestrel e farmaci antiretrovirali riduca la concentrazione plasmatica di levonorgestrel del 56%. Alla base di questa interazione vi è un' induzione degli enzimi epatici ². **Per tutte quelle donne che hanno fatto utilizzo, nelle quattro settimane precedenti, di induttori enzimatici, quali farmaci nel trattamento del HIV**

(efavirenz,ritonavir), alcuni farmaci per il trattamento dell' epilessia (barbiturici, primidone, fenitoina, carbamazepina), alcuni farmaci nel trattamento della tubercolosi (rifampicina, rifabutina) ed ancora a base di *Hypericum perforatum* (Erba di San Giovanni), **si raccomanda agli operatori sanitari di utilizzare come alternativa, la contraccezione d'emergenza non ormonale, come i contraccettivi intrauterini in rame (Cu-IUD).**

Nel caso in cui questa strada non fosse percorribile, si raccomanda di raddoppiare la dose abituale da 1.5 mg a 3 mg, in un' unica somministrazione per compensarne la breve emivita in presenza di induttori degli enzimi epatici. Non sono state osservati rischi di effetti indesiderati con una dose doppia di Levonorgestrel. *Poiché l'esposizione durante la gravidanza ad alcuni induttori enzimatici è stata associata a difetti congeniti nel nascituro, è necessario che le donne che ne fanno uso, escludano una eventuale gravidanza dopo la somministrazione di Levonorgestrel.*

Si raccomanda pertanto agli operatori sanitari, coinvolti, sia nel processo prescrittivo che erogativo, di informare le pazienti, sugli eventuali rischi associati dall'interazione di contraccettivi ormonali di emergenza a base di Levonorgestrel ed induttori del metabolismo epatico.Tali informazioni sono già state inserite in RCP, con aggiornamento Maggio 2017.

Si raccomanda inoltre, un' attenta valutazione della concomitante somministrazione di ciclosporina e levonorgestrel. Quest'ultimo infatti, può aumentare gli effetti indesiderati da ciclosporina, **poiché agisce da induttore del suo metabolismo.**

Riferimenti Bibliografici

1.AIFA, Nota Informativa Importante Aprile 2016; www.agenziafarmaco.gov.it (accesso 31_05_2017)

2.Carten ML et al., [Pharmacokinetic interactions between the hormonal emergency contraception, levonorgestrel \(Plan B\), and Efavirenz](#). Infect Dis Obstet Gynecol. 2012;137192.

POTENZIALE EVENTI PSICHIATRICI DA INIBITORI DELLA 5 α REDUTTASI: FINASTERIDE E DUTASTERIDE

Propecia® / MSD Italia srl

Proscar® / MSD Italia srl

Avodart® / Glaxosmithkline spa

Inibitori della 5 α -reduttasi_ Altri dermatologici

Tutte le specialità e gli equivalenti

Classe A

Finasteride e dutasteride sono inibitori, di tipo 2, della 5 α -reduttasi; finasteride alla dose di 1 mg viene utilizzato per trattare l'alopecia androgenica nel maschio, invece alla dose di 5 mg viene utilizzato per il trattamento ed il controllo dell'ipertrofia prostatica benigna. Dutasteride viene utilizzata alla dose di 0.5 mg per trattare i sintomi da moderati a gravi dell'iperplasia prostatica benigna.

Un recente studio osservazionale, su un campione di n. 93.197 uomini, con età media di 66 anni, in trattamento con entrambi gli inibitori della 5 α -reduttasi (finasteride e dutasteride), ha analizzato il potenziale rischio di eventi psichiatrici associati al loro utilizzo comparandoli con i pazienti non trattati. L'outcome primario era il rischio di suicidio, quelli secondari erano il rischio di depressione e di autolesionismo.

I risultati hanno mostrato, per l'outcome primario, che non vi è un aumento significativo del rischio di suicidio considerando il dato cumulativo per finasteride e dutasteride [(HR= 0.88)IC 95% 0.53-14.45]; invece analizzandoli singolarmente, dutasteride presentava un rischio più alto [(HR= 1.20) IC 95% 0.52-2.78] rispetto ai non trattati; mentre per finasteride, il rischio era inferiore [(HR= 0.74) IC 95% 0.40-1.38]. I risultati per gli outcome secondari hanno mostrato invece, **un aumento elevato, per entrambi i farmaci, nei primi 18 mesi di trattamento, sia del rischio autolesivo [dutasteride (HR=1.96)IC 95% 1.22-3.15]_ finasteride (HR= 1.80) IC 95% 1.10-2.94] che per la depressione [dutasteride (HR=2.00) IC 95% 1.71-2.34_ finasteride (HR= 1.87) IC 95% 1.59-2.19];**

il rischio di autolesionismo e depressione si riduceva invece per entrambi i farmaci, dopo 18 mesi di trattamento. Gli aumenti assoluti dei tassi di evento per la depressione era di 237/100.000 anni-paziente, per l'autolesionismo di 17 /100.000 anni-paziente e.¹

Gli effetti psichiatrici dovuti a questa classe di farmaci, potrebbero essere dovuti ad uno squilibrio neurosteroido ed androgenico.²

Lo scorso 24 Maggio, l'**Agenzia regolatoria Inglese sulla sicurezza dei farmaci (MHRA_Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)** a seguito di alcune segnalazioni e da dati presenti in letteratura, ha comunicato agli operatori sanitari, un **Alert relativo al potenziale rischio di depressione e di suicidio in pazienti in trattamento con finasteride.**

Anche il PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee_EMA), sulla base delle segnalazione (n. 51) di ideazione suicidaria, di cui due gravi per finasteride 5 mg , ha ritenuto opportuno variare i termini delle autorizzazioni alle immissioni in commercio e ha raccomandato l'aggiunta di un'avvertenza al paragrafo 4.4 del RCP per informare che tali alterazioni dell'umore, depressione e ideazione suicidaria, sono stati riportati con finasteride.

E' necessario ricordare agli operatori sanitari, le reazioni avverse associate all'utilizzo di finasteride quali: diminuzione della libido, disfunzione erettile, disordini dell'eiaculazione, non ultimo depressione e qualche caso di suicidio.

Si raccomanda dunque un attento monitoraggio dei pazienti in trattamento; nel caso in cui si manifestino reazioni di tipo depressivo e/o autolesivo, si rende necessario sospendere il trattamento.

Riferimenti Bibliografici

1. Welk B et al ASSOCIATION OF SUICIDALITY AND DEPRESSION WITH 5 α -REDUCTASE INHIBITORS , McArthur E, Ordon M, et al. JAMA Intern Med, 2017
2. Fertig R et al. Investigation of the Plausibility of 5-Alpha-Reductase Inhibitor Syndrome. *Skin Appendage Disord*, 2017;2:120-129.
3. www.ema.europa.eu
4. GOV.UK, Finasteride: rare reports of depression and suicidal thoughts, Maggio 2017(accesso 31_05_2017)

ASSOCIAZIONE DIENOGEST_ETINILESTRADIOLO: TRATTAMENTO DELL'ACNE E CONTRACCEZIONE ORALE

EFFIPREV® / Effik italia spa

NOVADIEN® / Farmitalia srl

SIBILLA® / Gedeon richter italia

Associazioni fisse estro_progestiniche

Tutte le specialità e gli equivalenti

Classe C

Lo scorso gennaio 2017, l'**Agenzia regolatoria Europea (EMA)**, a seguito di una revisione avviata nel 2013 e conclusa nel 2016 sui farmaci contenenti associazioni di dienogest 2 mg ed etinilestradiolo 0.03 mg, ha deciso che tale associazione può essere utilizzata, nel trattamento dell'acne di grado moderato, **come seconda linea di trattamento, solo quando i trattamenti topici e gli antibiotici orali, si sono mostrati inefficaci**. Questa associazione, approvata come contraccettivo ormonale, deve essere utilizzata **però "solo nelle donne che abbiano scelto di ricorrere alla contraccezione orale" al fine di non esporle inutilmente ad un rischio potenzialmente più elevato di tromboembolismo venoso (TEV), evento associato a questa classe di farmaci**.

Ancora nel 2013, considerato il profilo rischio beneficio di questa classe di farmaci, il PRAC su richiesta dell'Agenzia regolatoria Francese (ANSM_Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé), dopo aver revisionato studi epidemiologici a riguardo, aveva concluso che l'associazione ciproterone/ etinilestradiolo esponeva ad un rischio di TEV pari a 1.5-2 volte maggiore rispetto ai contraccettivi orali combinati a base di levonorgestrel (seconda generazione).

Dienogest/ etinilestradiolo è un'associazione estro-progestinica; agisce sia bloccando gli effetti degli androgeni alterandone quindi la produzione di sebo nella pelle, sia sopprimendo l'ovulazione.

I due studi clinici registrativi, di fase III [3-4] nel trattamento dell'acne moderata, avevano l'obiettivo, di valutare, su una popolazione di 2400 donne, l'efficacia e la sicurezza dell'associazione dienogest/ etinilestradiolo versus etinilestradiolo/ norgestimato nel primo studio, ed etinilestradiolo/ ciproterone nel secondo. Relativamente ai dati sulla sicurezza, la frequenza di reazioni avverse totali, in entrambi gli studi ed in tutti i gruppi, era simile. Non si sono verificati eventi di tipo tromboembolico. Nella vigilanza post-marketing è stato riportato un solo caso di ictus ischemico (nel gruppo dienogest/ etinilestradiolo), in una paziente con elevata familiarità agli eventi cardiovascolari.

Il CHMP (*The Committee for Medicinal Products for Human Use* - EMA), ha concluso che per quel che riguarda il rischio di effetti avversi, ad oggi, non ci sono dati sufficienti per determinare con precisione il rischio relativo di tromboembolismo venoso rispetto ad altri contraccettivi ormonali combinati contenenti altri progestinici.

L' **Agenzia Europea, infine raccomanda un follow-up, da parte del medico, dopo 3-6 mesi dall'inizio del trattamento (tempo minimo affinché la terapia risulti efficace), rivalutando una eventuale prosecuzione della terapia qualora si rendesse necessaria**. Un recente studio prospettico di coorte, *non considerato nella valutazione EMA*, che aveva come obiettivo la valutazione dei contraccettivi orali combinati sugli eventi cardiovascolari gravi, in particolare gli eventi tromboembolici, a lungo termine (5.5 anni), su una popolazione di 50.203 utilizzatrici, con età media 29 anni, ha concluso che l'associazione dienogest / etinilestradiolo presentava un rischio di eventi cardiovascolari simile o addirittura più basso rispetto ad altri contraccettivi orali combinati (COC) o levonorgestrel ⁵

Riferimenti Bibliografici

- 1.EMA/41643/2017 Dienogest/etinilestradiolo può essere usato per il trattamento dell'acne dopo che altri trattamenti hanno fallito (accesso 31_05_2017)
2. EMA/174401/2017 Assessment report
- 3.Redmond GP et al., "Norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, placebo-controlled trial." *Obstet Gynecol* 1997; 89: 615-622.
- 4.Palombo-Kinne EI et al., "Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate." *Contraception* 2009; 79: 282-289.
- 5.Dinger J et al., Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives; *Contraception* 2016, 94: 328-339

BUTILSCOPOLAMINA: TACHICARDIA, IPOTENSIONE ED ANAFILASSI**Buscopan® /Boeringher Ingelheim**

Alcaloidi della Belladonna_composti amm.quater.semisintetici

Tutte le specialità e gli equivalenti

Classe A

Lo scorso Febbraio, l'Agenzia regolatoria Inglese sulla sicurezza dei farmaci MHRA_GOV.UK, ha comunicato attraverso un Alert il potenziale rischio di serie reazioni avverse, quali tachicardia, ipotensione ed anafilassi dopo somministrazione intravenosa o intramuscolare di Buscopan® (butilscolopamina). Tali reazioni potrebbero divenire fatali per tutti quei pazienti che presentano problemi cardiaci, quali: aritmia, ipertensione, insufficienza cardiaca, coronaropatie.

Il Buscopan ® iniettabile è indicato nel trattamento del dolore e degli spasmi muscolari acuti, quali coliche renali e biliari; in radiologia , endoscopia o in tutti quei casi in cui gli spasmi possono rappresentare un problema a scopo diagnostico terapeutico.

Riferimenti Bibliografici

- 1.GOV.UK, 2017; Hyoscine butylbromide (Buscopan®) injection: risk of serious adverse effects in patients with underlying cardiac disease
- 2.Dyde R et al., Precautions to be taken by radiologists and radiographers when prescribing hyoscine-N-butylbromide; *Clinical Radiology* 2008, 63: 739-743

Alla base dell'evento tachicardico sembra esserci un antagonismo recettoriale da parte della butilscolopamina versus il recettore muscarinico M2; inoltre c'è un potenziale rischio di eventi avversi per tutti quei pazienti con glaucoma o familiarità verso questa patologia ².

L'agenzia MHRA ha riportato **8 decessi e ricorda che la somministrazione parenterale di Buscopan® potrebbe causare gravi eventi avversi quali: tachicardia, ipotensione ed anafilassi.**

Viene raccomandato pertanto un attento monitoraggio dei pazienti da parte del personale medico ed infermieristico ospedaliero in quanto tale somministrazione potrebbe risultare fatale soprattutto per tutti quei pazienti con patologie cardiache.

La somministrazione parenterale di butilscolopamina rimane comunque controindicata per tutti quei pazienti che presentano tachicardia.

RESTRIZIONE D'USO DI CODEINA E TRAMADOLO NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA**Opioidi**

Classe A, Classe C _RNR

L' FDA , ad Aprile 2017, ha pubblicato una **safety communication** con lo scopo di limitare l'utilizzo di prodotti sia a base di codeina che di tramadolo in bambini ed adolescenti. La codeina ed il tramadolo appartengono alla classe degli oppioidi. In Italia, la codeina è autorizzata come sedativo della tosse per pazienti adulti; il tramadolo, invece, nel trattamento del dolore da moderato a severo, per pazienti di età uguale o superiore a 12 anni. In commercio sono presenti sia da soli che in associazione con altri analgesici come il paracetamolo.

Già nel 2013 FDA, EMA ed AIFA si erano espresse riguardo il divieto assoluto di utilizzare prodotti a base di codeina in bambini ed adolescenti al di sotto dei 12 anni, a seguito di segnalazioni di grave depressione respiratoria.

Ad oggi AIFA ha ritenuto opportuno revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio delle specialità pediatriche. Questi farmaci presentano *uno squilibrio nel rapporto rischio beneficio*, soprattutto nella popolazione pediatrica, negli adolescenti e negli anziani con co-morbidità.

Possono causare infatti difficoltà respiratorie e, in alcuni casi, anche morte.

Tale rischio sembra essere maggiore in bambini al di sotto dei 12 anni. La controindicazione veniva estesa anche alla popolazione adulta quali metabolizzatori ultrarapidi del CYP2D6, i quali convertono più velocemente la codeina in morfina, con gli effetti farmacocinetici che ne conseguono. E' stata osservata una prevalenza maggiore, di metabolizzatori ultrarapidi, soprattutto nella popolazione Africana / Etiopica ².

L' FDA, dopo 4 anni estende anche al Tramadolo, l'azione regolatoria intrapresa in precedenza. **Raccomanda pertanto di non utilizzare, né singolarmente, né in associazione, la Codeina in bambini ed adolescenti al di sotto dei 12 anni ed il Tramadolo in adolescenti con meno di 18 anni.** Il loro impiego è sconsigliato anche nelle donne gravide e che allattano al seno, a causa dei possibili rischi a cui potrebbero essere esposti i neonati; in funzione delle proprietà farmacocinetiche degli oppioidi, potrebbero verificarsi sedazione, depressione respiratoria e morte; nel periodo compreso tra gennaio 1969 e marzo 2016, sono stati identificati 9 casi a livello mondiale di depressione respiratoria, inclusi 3 casi di decesso, in soggetti di età inferiore a 18 anni a cui era stato somministrato tramadolo.

Sulla base di queste evidenze, la FDA raccomanda pertanto:

- ◆ di non utilizzare, né singolarmente, né in associazione, codeina e tramadolo.
- ◆ La codeina non deve essere utilizzata in bambini ed adolescenti al di sotto dei 12 anni nel trattamento della tosse;
- ◆ il tramadolo non deve essere utilizzato per la risoluzione del dolore da tonsillectomia o adenoidectomia in adolescenti con meno di 18 anni.
- ◆ E' assolutamente sconsigliata la somministrazione di codeina e tramadolo in adolescenti tra 12 e 18 anni obesi o con compromissione della funzionalità respiratoria per altre patologie.
- ◆ Il loro impiego è sconsigliato anche nelle donne che allattano al seno, a causa dei possibili rischi per i neonati quali sedazione, depressione respiratoria e morte.

Tutte le specialità contenenti codeina e tramadolo, sono state approvate dal FDA solo per l'utilizzo nella popolazione adulta.

Riferimenti Bibliografici

1.FDA 2017, Codeine and Tramadol Medicines: Drug Safety Communication - Restricting Use in Children, Recommending Against Use in Breastfeeding Women.(accesso 31_05_2017)
www.agenziafarmaco.gov.it/Alfa: RCP BROMOCODEINA SCIROPPO, par.4.4: 2

DAAS : SICUREZZA SUI NUOVI FARMACI NEL TRATTAMENTO DELL'EPATITE C

SOVALDI® / Gilead

HARVONI® / Gilead

OLYSIO® / Janssen-Cilag

Altri Antivirali

Classe A PHT_RNRL, Classe H OSP, Classe C_RNRL

I nuovi **DAAs (Directly Acting Antivirals)**, sono stati approvati in Europa nel 2014; sono farmaci che agiscono su varie fasi del ciclo vitale di HCV, senza la necessità di utilizzare gli interferoni.

A dicembre 2016, anche l' EMA, attraverso un comunicato stampa, aveva allertato gli operatori sanitari circa la necessità di effettuare uno screening per l'epatite B, prima di iniziare la terapia con antivirali ad azione diretta, per evitarne la riattivazione.

Ha inoltre evidenziato il rischio di recidiva di carcinoma epatocellulare indotto da questa classe di farmaci, in pazienti con fibrosi avanzata e cirrosi.

Il PRAC (EMA) aveva avviato precedentemente, una revisione sulla sicurezza, in seguito ad 30 segnalazioni di riattivazioni di Epatite B, in pazienti trattati con antivirali di nuova generazione.

Tutti i farmaci, compresi sofosbuvir, ledipasvir e simeprevir, hanno dimostrato di essere efficaci in termini di inibizione del virus dell'epatite C, ma la riattivazione dell'Epatite B, da essi indotta, ha avuto severe conseguenze per la salute, quali trapianto di fegato e morte.

Anche l' FDA, nel 2016 aveva identificato il problema relativo alla sicurezza post marketing dei nuovi farmaci antivirali DAAS utilizzati nel trattamento dell'Epatite C, riportando 24 casi di riattivazione di Epatite B, di cui 3 con insufficienza epatica acuta.

Inoltre, nel 2016, sono stati riportati **altri eventi avversi** quali: 524 casi di insufficienza epatica, soprattutto in pazienti di sesso maschile con età media di 61 anni, 1.058 segnalazioni di gravi lesioni epatiche; in altri 761 casi, l'evento avverso è stato il fallimento del trattamento antivirale.

L'FDA, continua a monitorare attentamente questi farmaci, sia in termini di efficacia che di sicurezza, soprattutto per quei pazienti che presentano una compromissione epatica a priori.

Riferimenti Bibliografici

1. www.ismp.org/Quartenwatch/ 2017; New Safety Issues for Hepatitis C Antivirals
2. www.medsafe.govt.nz/; Direct-acting antiviral (DAA) regimens and liver failure
3. www.EMA.europa.eu

ENOXAPARINA_ REVISIONE DELLE INFORMAZIONI DEL PRODOTTO: RIDUZIONE DEGLI EVENTI AVVERSI LEGATI AD UN DOSAGGIO ERRATO

CLEXANE® / CLEXANE T®

Enoxaparina sodica

Eparinici

Classe A-PHT, Classe H

Con nota informativa importante, lo scorso 9/06/2017, l' **AIFA** ha comunicato agli operatori sanitari, che a seguito della conclusione della procedura di deferimento da parte del **CHMP, sono state armonizzate in tutti i Paesi membri dell'Unione Europea, le informazioni relative ai medicinali contenenti enoxaparina sodica (Clexane® e Clexane T®), in relazione al modo di esprimere il dosaggio di enoxeparina, allo schema posologico nel trattamento della Trombosi venosa profonda (TVP), e dell'Embolia polmonare e all'uso nei pazienti con insufficienza renale grave.**

In seguito alla conclusione della procedura, gli stampati dei farmaci *Clexane®* e *Clexane T®*, sono stati unificati in un unico documento, pur mantenendo denominazione ed AIC diversi.

Le informazioni relative a tali specialità sono state aggiornate come segue:

- ◆ Al fine di evitare errori di prescrizione, i quali possono aumentare il rischio di trombosi o sanguinamento maggiore, il dosaggio di enoxaparina, precedentemente espresso in unità internazionali (UI) di attività antiXa, sarà ora espresso **sia in unità internazionali (UI) che in milligrammi (mg)** [es. siringhe preriempite da 0,4 mL, il dosaggio sarà espresso come: *Clexane 4.000 UI (40 mg) /0,4 mL sol. iniettabile*].

- ◆ **Nel trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP)**, l'enoxaparina sodica può essere somministrata:
 - ◇ sia in un'unica somministrazione giornaliera sc di 150 UI/kg (1,5 mg/kg): in tutti quei pazienti non complicati, con un basso rischio di recidiva di TEV;
 - ◇ sia in due somministrazioni sc al giorno di 100 UI/kg (1 mg/kg), in tutti quei pazienti, quali ad esempio, pz. obesi, con EP sintomatica, neoplastici, con recidiva di TEV o trombosi prossimale (vena iliaca).

La controindicazione d'uso nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance di creatinina <30ml/min), riportata nelle informazioni del prodotto in alcuni paesi, è stata rimossa. Per i pazienti con insufficienza renale grave (clearance di creatinina [15-30] ml/min) è raccomandato il seguente aggiustamento posologico (tabella 1).

Non è raccomandato l'utilizzo nei pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale (clearance della creatinina <15 ml/min) ad esclusione dell'uso nella prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Tabella 1: indicazione e regime posologico enoxaparina per pazienti con insufficienza renale grave

Indicazione	Regime Posologico
Profilassi Tromboembolismo venoso	2.000 UI (20 mg) per iniezione sc una volta al giorno
Trattamento della TVP e dell' EP	100 UI (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sc una volta al giorno
Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI	100 UI (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sc una volta al giorno
Trattamento dell'infarto del miocardio acuto STEMI (pazienti sotto i 75 anni)	3.000 UI (30mg) per iniezione ev in bolo più 100 UI/kg (1mg/kg) di peso corporeo per iniezione sc e successivamente 100 UI(1mg/kg) di peso corporeo per iniezione sc ogni 24 ore
Trattamento dell'infarto del miocardio acuto STEMI (pazienti sopra i 75 anni)	Nessuna somministrazione iniziale in bolo ev 100 UI (1mg/kg) di peso corporeo per iniezione sc e successivamente 100 UI(1mg/kg) di peso corporeo per iniezione sc ogni 24 ore

Si ricorda a tutti gli operatori sanitari che il regime terapeutico deve essere stabilito sulla base di una valutazione individuale che includa il rischio tromboembolico ed il rischio di sanguinamento.

Riferimenti Bibliografici

1.AIFA: Nota Informativa Importante su Clexane / Clexane T (enoxaparina sodica) (09/06/2017)

G.U. E NORMATIVA REGIONALE DAL 1/04/2017 AL 20/06/2017

F. Schievenin

Farmacista

ULSS1 Dolomiti

Aggiornamento Note AIFA

La Determina del 14.03.2017 in vigore dal 30.03.2017 aggiorna la **Nota AIFA 90** per la prescrizione a carico del SSN degli antagonisti dei recettori periferici degli oppioidi e la **Nota AIFA 79** per la prescrizione a carico del SSN dei farmaci per l'osteoporosi.

Nota AIFA 90: la nuova Nota prevede l'inserimento del principio attivo **naloxegol (Moventig)**.

Nota AIFA 79: risulta **aggiornato l'elenco degli specialisti autorizzati alla prescrizione del medicinale denosumab 60mg** soluzione iniettabile; gli specialisti ora autorizzati sono: internista, reumatologo, geriatra, endocrinologo, ginecologo, ortopedico, nefrologo, oncologo, specialista in medicina fisica e riabilitativa. Il farmaco è rimborsato dal SSN su diagnosi e Piano Terapeutico, rinnovabile, della durata di 12 mesi.

*Determina del 14.03.2017 in G.U. n.74 del 29.03.2017
Determina del 14.03.2017 in G.U. n. 75 del 30.03.2017*

Ridefinizione dei criteri di trattamento per la terapia dell'Epatite C cronica

Sono approvati gli 11 nuovi criteri di trattamento per la terapia dell'epatite C cronica. Tali criteri risultano implementati nell'ambito dei registri dei farmaci sottoposti a monitoraggio che tracciano la gestione della terapia dei singoli pazienti da parte dei centri prescrittori individuati dalle regioni.

Nei registri è garantita inoltre una apposita funzionalità che consente di ritrattare i pazienti con un'associazione di almeno due farmaci antivirali ad azione diretta di seconda generazione in seguito al fallimento di regimi di trattamento senza interferone.

Determina del 24.03.2017 in G.U. n. 75 del 30.03.2017

Modifica del regime di fornitura OSP di alcuni medicinali

E' stato modificato il regime di fornitura OSP delle **confezioni da 1 fiala/flaconcino di alcuni medicinali contenenti antibiotici o antimicotici**.

Il regime di fornitura di questi medicinali è modificato **da OSP a RNRL** (prescrivibili da centri ospedalieri, specialisti internisti e in malattie infettive).

L'elenco delle confezioni dei medicinali oggetto del provvedimento è allegata alla Determina.

Determina del 22.03.2017 in G.U. n. 77 del 01.04.2017

Criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi

Sono approvati i criteri per la classificazione dei farmaci innovativi, la procedura di valutazione e i criteri per la permanenza del requisito di innovatività ai fini dell'eventuale riduzione del prezzo di rimborso.

Il modello di valutazione dell'innovatività prevede un approccio multidimensionale, che tiene conto di tre elementi fondamentali: il bisogno terapeutico, il valore terapeutico aggiunto, la qualità delle prove ovvero la robustezza degli studi clinici.

La richiesta di riconoscimento del requisito di innovatività dovrà essere sottomessa utilizzando un apposito modulo predisposto da AIFA, contenente una guida alla compilazione.

Potranno essere considerati innovativi i farmaci ai quali siano stati riconosciuti un bisogno terapeutico è un valore terapeutico di livello "massimo" o "importante" ed una qualità delle prove "alta".

Per i farmaci con indicazione per malattie rare potrà essere attribuita l'innovatività anche sulla base di prove di qualità "bassa" in presenza di un elevato bisogno terapeutico e di forti indicazioni di un beneficio terapeutico aggiunto.

Al termine del processo la CTS predisporrà una breve relazione nella quale saranno descritte le valutazioni effettuate è espresso il giudizio finale.

I possibili esiti sono: riconoscimento dell'innovatività a cui saranno associati inserimento nei Fondi (es. farmaci innovativi, farmaci innovativi oncologici) e inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali; riconoscimento dell'innovatività condizionata che comporta unicamente l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali, mancato riconoscimento dell'innovatività.

La relazione sarà comunicata al richiedente che potrà presentare controdeduzioni entro 10 giorni dalla comunicazione.

Il riconoscimento della innovatività ed i benefici conseguenti hanno una durata massima di 36 mesi. L'innovatività può essere rivalutata nel caso emergano evidenze.

Per i farmaci ad innovatività condizionata è obbligatoria una rivalutazione a 18 mesi dalla sua concessione.

Determina del 31.03.2017 in G.U. n. 80 del 05.04.2017

Divieto di prescrizione di preparazioni magistrali contenenti il principio attivo sertralina e altri - modifiche

Al Decreto del 22.12.2016 recante divieto di prescrizione di preparazioni magistrali contenenti il principio attivo sertralina ed altri, sono state apportate alcune modifiche:

art. 1 - è stato modificato l'elenco dei medicinali vietati; il nuovo elenco è rappresentato da: sertralina, buspirone, acido ursodeossicolico, pancreatina, acido deidrocolico, d-fenilalanina, deanol-p-acetamido ebenzoato, fenilefrina, spironolattone, l - tiroxina, triiodotironina, zonisamide, naltrexone, oxedrina, fluvoxamina, idrossizina;

art. 1: ai commi 2 e 3 è stata aggiunta la dicitura "a scopo dimagrante" alla tipologia di preparazioni vietate;

art. 2: è stato specificato che il medico che prescrive qualsiasi preparazione magistrale a scopo dimagrante deve ottenere il consenso informato scritto del paziente al trattamento medico, indicare in ricetta le esigenze particolari di trattamento che giustificano il ricorso alla prescrizione estemporanea e le indicazioni d'uso, trascrivere un riferimento numerico o alfanumerico di collegamento ai dati di archivio in proprio possesso.

Il farmacista che allestisce è tenuto invece a trasmettere mensilmente le ricette alla ASL o azienda ospedaliera che provvede al loro inoltro al ministero della salute;

è stato aggiunto infine l'art. 3 che specifica che le ASL o le aziende ospedaliere sono tenute a trasmettere a loro volta al ministero della salute le ricette che ricevono; il ministero della salute le trasmetterà a sua volta al ISS per un monitoraggio.

Decreto del 22.12.2016 in G.U. n. 01 del 02.01.2017

Decreto del 31.03.2017 in G.U. n. 82 del 07.04.2017

Sintesi normativa Infarma 1/2017

Legge 648/96

A partire dal 18.06.2017 il medicinale **cetuximab (Erbix)** è inserito nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della legge 648/96 per l'indicazione "somministrazione quindicinale a un dosaggio di 500mg/mq in tutte le indicazioni autorizzate per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto" e per l'indicazione "somministrazione quindicinale a un dosaggio di 500mg/mq nella fase di mantenimento in monoterapia per il trattamento della malattia ricorrente e/o metastatica da carcinoma a cellule squamose di testa e collo;

A partire dal 18.06.2017 il medicinale **sunitinib (Sutent)** è inserito nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della legge 648/96 per l'indicazione "trattamento di II-III linea del carcinoma timico e del timoma;

A partire dal 18.06.2017 risulta modificata la determina relativa all'inserimento dei medicinali per uso umano **prednisone, prednisolone e deflazacort** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della legge 648/96 per l'indicazione "distrofia muscolare di Duchenne"; i medicinali in questione risultano ora inseriti nell'Allegato 4 alla legge 648/96 relativo ai farmaci con uso consolidato nel trattamento di patologie neurologiche;

A partire dal 18.06.2017 il medicinale **trastuzumab (Herceptin)** è inserito nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della legge 648/96 per l'indicazione "utilizzo in associazione o dopo terapia con o includente taxani sia in fase adiuvante sia neoadiuvante nel carcinoma mammario HER2 positivo.

Determina del 08.06.2017 in G.U. n. 139 del 17.06.2017

Centri regionali autorizzati alla prescrizione di medicinali

Sono stati individuati o aggiornati i centri regionali autorizzati alla prescrizione di alcuni farmaci.

Rete dei Centri autorizzati alla prescrizione di farmaci oncologici

Il Decreto n. 37 del 28.03.2017 riconosce la rete dei Centri Regionali autorizzati alla prescrizione di farmaci oncologici e recepisce i criteri di individuazione dei centri da autorizzarsi in caso di future determinazioni AIFA di classificazione di nuovi farmaci.

Il Decreto inoltre integra nella rete l'UO Oncologia Medica dell'Ospedale Sacro Cuore di Negrar.

La rete prescrittiva risulta organizzata in centri Hub di primo livello e centri Spoke di secondo livello. Vengono definiti **centri Hub** le UOC di Oncologia già individuate quali Poli oncologici dalla DGR 2067/2013, quelle collocate nelle strutture ospedaliere di riferimento provinciale ai sensi della DGR 2122/2013 e quelle collocate in altre strutture ospedaliere con dimostrata elevata attività di oncologia. Vengono invece definiti **centri Spoke** tutte le rimanenti UO di Oncologia.

La richiesta di poter essere autorizzato quale centro Hub di prescrizione dovrà essere indirizzata alla CTRF corredata dalla seguente documentazione: casistica trattata rispetto alla prevalenza regionale, attrazione regionale e interregionale, eventuale presenza di una UO Radioterapia, presenza o convenzione con UFA certificata ai sensi della DGR 1335/2014.

Compiti dei centri Hub: possono prescrivere e somministrare tutti i farmaci ad eccezione di quelli per i quali la CTRF individui criteri più selettivi riservandoli a uno o pochi centri regionali. Inoltre i centri Hub sono tenuti alla compilazione del registro di monitoraggio AIFA.

La **Farmacia del centro Hub** è tenuta a raccogliere i Piani di Cura e rendicontarli trimestralmente all'Unità Organizzativa Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici tramite una relazione attestante il numero dei Piani di Cura redatti, suddivisi per Centro Spoke.

Compiti dei centri Spoke: possono prescrivere e somministrare tutti i farmaci che non siano riservati ai centri Hub. Possono altresì prescrivere i farmaci autorizzati ai centri Hub con la modalità del **Piano di Cura** (autorizzazione da parte del centro Hub e abilitazione da parte dell'Unità Organizzativa Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici all'uso del Registro di monitoraggio AIFA).

La **Farmacia del centro Spoke** è tenuta a verificare che per ciascun paziente avviato al trattamento sia stato autorizzato il rispettivo Piano di cura che dovrà essere ritirato e archiviato prima dell'erogazione del trattamento.

Il Decreto n. 42 del 13.04.2017 infine aggiorna l'elenco dei centri autorizzati alla prescrizione dei farmaci oncologici, oggetto di specifiche determinate AIFA.

Obinutuzumab (Gazyvaro) per il "trattamento in associazione a clorambucile dei pazienti adulti affetti da LLC non pretrattata e con comorbidità che li rendono non idonei a una terapia a base di fludarabina a dose piena". *Centri sovraziendali:* ULSS 2 Marca Trevigiana (ex ULSS 9 Treviso), ULSS 8 Berica (ex ULSS 6 Vicenza), ULSS 3 Serenissima (ex ULSS 12 Venezia), AO di Padova, AOUI di Verona; *Centri periferici presso UO di Ematologia:* ULSS 1 Dolomiti (ex ULSS 1 Belluno), ULSS 2 Marca Trevigiana (ex ULSS 8 Asolo), ULSS 3 Serenissima (ex ULSS 13 Mirano), ULSS 6 Euganea (ex ULSS 15 Alta Padovana), ULSS 5 Polesana (ex ULSS 18 Rovigo); *Centri periferici presso UO di Oncologia e Medicina qualora sia operante un ematologo:* IOV.

Mepolizumab (Nucala) indicato come "terapia aggiuntiva per l'asma eosinofilo refrattario severo in pazienti adulti": UO Pneumologia ULSS 1 Dolomiti sede di Belluno, UO Pneumologia ULSS 2 Marca Trevigiana sede di Treviso, UO Pneumologia ULSS 5 Polesana sede di Rovigo, UO Pneumologia ULSS 6 Euganea sede di Cittadella, UO Pneumologia ULSS 8 Berica sede di Vicenza, UO Pneumologia ULSS 9 Scaligera sede di Bussolengo, UO Fisiopatologia Respiratoria AO di Padova, USD Allergologia AOUI di Verona. Mepolizumab è in classe A PHT e la prescrizione deve essere effettuata attraverso PT AIFA dedicato della durata massima di 6 mesi rinnovabile.

Sacubril/Valsartan (Entresto) indicato per il "trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica cronica": è compito dei DG di ciascuna Azienda ULSS, Azienda Ospedaliera e dei DS degli Ospedali privati accreditati, di individuare e comunicare all'Unità Organizzativa Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici della RV, l'elenco delle UOC di Cardiologia e di Medicina dotate di un'attività ambulatoriale dedicata, da autorizzare alla prescrizione del farmaco. I Direttori delle singole UO autorizzate dovranno a loro volta comunicare alla propria Direzione Sanitaria i nominativi dei medici specialisti che saranno autorizzati alla prescrizione. La prescrizione dovrà essere effettuata su PT AIFA web based.

I DG di ciascuna Azienda ULSS dovranno istituire un **team multidisciplinare** (geriatra, cardiologo, internista, medico della Direzione Sanitaria, farmacista, rappresentante del controllo di gestione, MMG) e il coordinatore del team (cardiologo o internista) dovrà essere formalmente nominato dall'Azienda Sanitaria. Il team multidisciplinare avrà il compito di monitorare il numero di pazienti in trattamento verificando il rispetto dei criteri di arruolamento indicati dai Regiatri AIFA e eventuali indicazioni regionali, analizzare i casi di sospensione e abbandono della terapia, monitorare le complicanze e le reazioni avverse, garantire che le UO autorizzate si facciano carico in stretta collaborazione con gli MMG anche del follow up del paziente, curare la formazione dei prescrittori e l'educazione dei pazienti, monitorare la spesa farmaceutica.

Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa) indicato per il "trattamento della epatite C cronica negli adulti": UO definite con Decreto n.60 del 22.06.2016.

Modifica e aggiornamento della rete dei centri regionali autorizzati alla prescrizione dei farmaci soggetti a monitoraggio AIFA dell'area oncoematologica

Il Decreto n. 65 del 07.06.2017 modifica l'Allegato A e l'Allegato B (elenco dei farmaci e dei relativi Centri autorizzati) del Decreto n. 48 del 17.05.2016 e introduce l'Allegato C (Piano di Cura).

La Rete dei centri regionali autorizzati alla prescrizione dei farmaci AIFA dell'area oncoematologica risulta quindi ora così organizzata: 5 Centri di riferimento sovraziendali (Treviso, Venezia, Vicenza, Padova e Verona) - I livello; Centri periferici presso le UO di Ematologia (Oncologia in presenza di un ematologo per IOV) - II livello; Centri periferici presso le UOC e UOSD di Oncologia e Medicina in presenza di un ematologo - III livello.

I Centri di I e II livello sono autorizzati alla prescrizione di tutti i farmaci Onco-ematologici di cui all'Allegato B, salvo i casi in cui la CTRF decida, motivando, di applicare restrizioni più stringenti.

Integrazione dei Centri regionali autorizzati alla prescrizione dei Nuovi anticoagulanti orali

L'elenco è integrato con l'aggiunta della UOC Geriatria Polifunzionale del P.O. di Santorso - ULSS 7 Pedemontana e della UO Medicina della Casa di Cura Privata dott. Pederzoli - ULSS 9 Scaligera.

Decreto n. 35 del 28.03.2017
Decreto n. 37 del 28.03.2017
Decreto n. 42 del 13.04.2017
Decreto n. 43 del 13.04.2017
Decreto n. 46 del 21.04.2017
Decreto n. 63 del 07.06.2017
Decreto n. 65 del 07.06.2017
Decreto n. 66 del 07.06.2017

Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza (LEA)

Con Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12.01.2017 sono stati approvati i nuovi LEA, cioè il complesso delle prestazioni che il SSN assicura, attraverso risorse finanziarie pubbliche e/o compartecipazione dell'assistito alla spesa, mediante erogazione delle stesse da parte di strutture sanitarie e socio-sanitarie pubbliche o private accreditate.

Il Decreto prevede tempistiche diverse per l'entrata in vigore delle disposizioni. Considerata l'urgenza di garantire l'erogazione delle prestazioni rientranti nei LEA, la Regione Veneto ha recepito e approvato con DGR n. 428/2017 le prime disposizioni attuative che riguardano:

- ◆ esenzioni ed assistenza per persone con malattia rara;
- ◆ esenzioni ed assistenza per persone con malattia cronica invalidante;
- ◆ esenzioni per le donne in stato di gravidanza e a tutela della maternità;
- ◆ assistenza protesica e integrativa;
- ◆ regime transitorio

*Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12.01.2017 in G.U. n. 65 del 18.03.2017 (Supplemento n.15)
DGR n. 428 del 06.04.2017*

Linee guida per la predisposizione dell'atto aziendale e per l'approvazione della dotazione di strutture dell'Azienda Zero

La DGR n. 733 del 29.05.2017 approva le linee guida per la predisposizione dell'atto aziendale e per l'approvazione della dotazione di strutture dell'Azienda Zero.

L'Allegato A alla DGR contiene le linee guida ed è articolato in: 1) elementi identificativi e organi; 2) procedure per l'adozione, l'approvazione e l'aggiornamento dell'atto aziendale; 3) governance e sistema delle relazioni esterne aziendali; 4) le funzioni dell'Azienda; 5) l'articolazione organizzativa dell'Azienda; 6) strutture in staff; 7) dotazione organica dell'Azienda.

BUR n.58 del 16.06.2017

Rete regionale delle Commissioni preposte alla valutazione dei farmaci

La DGR n. 425 del 06.04.2017 integra le funzioni già assegnate alla CTRF e alle CTA e aggiorna la composizione della CTRF nominando un ulteriore esperto in materia di economia sanitaria e un rappresentante dell'associazione dei pazienti.

La DGR in particolare attribuisce alla CTRF anche la funzione di vigilanza e controllo per le attività d'informazione scientifica sul farmaco già in capo al cessato Tavolo di monitoraggio continuo per le attività di informazione scientifica sul farmaco.

Sia la CTRF che le CTA avranno durata in carica di 3 anni allo scadere dei quali ciascun componente potrà essere rinnovato.

I rapporti tra CTRF e CTA saranno gestiti dal Comitato di Coordinamento delle Commissioni Terapeutiche (CC-CTA), che sarà presieduto dal Responsabile della Unità Organizzativa Farmaceutico Regionale o suo delegato e composto dai Presidenti delle CTA, dal coordinatore della segreteria tecnico-scientifica di ogni CTA e da alcuni rappresentanti della CTRF.

La DGR contiene un Allegato 1 - Dichiarazione pubblica di interessi, impegno alla riservatezza e consenso al trattamento dei dati personali dei componenti delle commissioni regionali, membri dei gruppi di lavoro e professionisti esterni, un Allegato 2 - Dichiarazione pubblica di interessi e impegno alla riservatezza dei componenti della CTRF e un Allegato 3 - Impegno alla riservatezza.

I 3 Allegati dovranno essere sottoscritti da tutti i componenti della CTRF.

DGR n. 425 del 06.04.2017 in Bur n. 44 del 09.05.2017

Determinazione degli obiettivi di salute e di funzionamento dei servizi per le Aziende ed Istituti del SSR per l'anno 2017

Con DGR n. 246 del 07.03.2017 l'Amministrazione Regionale ha assegnato alle Aziende Sanitarie del Veneto gli obiettivi di salute e di funzionamento dei servizi per l'anno 2017.

In merito all'obiettivo A.3.3 Aderenza agli indicatori di appropriatezza prescrittiva ad elevato impatto economico della Regione Veneto, è stata inviata alle Aziende Sanitarie una nota che ha lo scopo di assegnare gli indicatori di appropriatezza prescrittiva in ambito territoriale. Gli indicatori sono stati mutuati dagli indicatori del Rapporto Osmed dell'AIFA e integrati con altri indicatori di interesse regionale.

L'obiettivo A.3.3 verrà considerato raggiunto qualora tutti gli indicatori migliorino rispetto al dato 2016 di una certa % che varia dal 5% al 20% a seconda dell'indicatore.

Gli indicatori tendono ad identificare aree di sotto utilizzo e aree di sovra utilizzo dei farmaci e il miglioramento degli indicatori è un fattore positivamente associato allo stato di salute del paziente e alla ottimizzazione/minimizzazione del consumo di risorse sanitarie, evidenziando aree di risparmio nel breve, medio e lungo periodo rispetto al costo di gestione del paziente.

DGR n. 246 del 07.03.2017

Nota del Unità Organizzativa Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici regionale n. 206060 del 25.05.2017

Medicinali contenenti Adrenalina autoiniettabile: aggiornamento delle disposizioni Regionali e Definizione del Piano Terapeutico

I medicinali contenenti Adrenalina autoiniettabile, classificati H/RR, prescrivibili per l'indicazione: **Trattamento d'urgenza delle reazioni allergiche in pazienti a rischio accertato di shock anafilattico** sono erogati a carico SSR, attraverso la distribuzione diretta da strutture pubbliche con attestazione dello specialista allergologo di strutture operanti all'interno delle Aziende ULSS, ospedaliere e strutture private accreditate. La CTRF ha predisposto un Piano Terapeutico della validità di un anno e la possibilità di prescrizione di 2 autoiniettori nei seguenti casi:

- ◆ soggetti affetti da allergia alimentare responsabile della pregressa anafilassi e concomitante asma grave o moderata instabile
- ◆ mancanza di rapido accesso a strutture sanitarie per problemi logistici (paesi di montagna) o per mancanza di conoscenza e comprensione della lingua italiana
- ◆ soggetti che in pregressi episodi di anafilassi hanno necessitato durante il trasporto all'ospedale di due somministrazioni di adrenalina
- ◆ soggetti con pregressa anafilassi quasi fatale (intubazione, ricovero in rianimazione)
- ◆ soggetti obesi.

All'interno della validità del Piano Terapeutico è possibile sostituire le confezioni erogate in distribuzione diretta, in caso di scadenza o di utilizzo del farmaco su prescrizione medica.

All'atto della consegna della nuova confezione, il farmacista provvederà al ritiro della confezione scaduta.

Nota Regione Veneto del 17.05.2017

**Piano Terapeutico Regionale per la prescrizione di Adrenalina Autoiniettabile
Dati Anagrafici Paziente**

Si certifica che l'assistito di cui sopra presenta un rischio accertato di shock anafilattico da:

alimenti farmaci veleno imenotteri inalanti altro (specificare) _____

Sulla base dei seguenti dati anamnestici:

Farmaco prescritto: adrenalina autoiniettabile monodose

dosaggio pediatrico 1 iniettore 2 iniettori

dosaggio adulti 1 iniettore 2 iniettori

La prescrizione di due iniettori è consigliata nelle seguenti categorie a rischio. Indicare la categoria:

Soggetti affetti da allergia alimentare responsabile della pregressa anafilassi e concomitante asma grave o moderata instabile

Soggetti affetti da mastocitosi o che presentino in condizioni basali elevati valori di triptasi sierica

Mancanza di rapido accesso a strutture sanitarie per problemi logistici (paesi di montagna) o per mancanza di conoscenza e comprensione della lingua italiana

Soggetti che in pregressi episodi di anafilassi hanno necessitato durante il trasporto all'ospedale di due somministrazioni di adrenalina

Soggetti con pregressa anafilassi quasi fatale (intubazione, ricovero in rianimazione)

Soggetti obesi

(tratto da Position Paper: Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2014)

Altro: _____

Si autorizza l'erogazione del medicinale a base di adrenalina autoiniettabile monodose presente nel Prontuario Terapeutico Aziendale.

Validità (massimo 1 anno) fino al _____

Data valutazione _____ Timbro e firma del medico prescrittore

TRAMADOLO_DEXKETOPROFENE

TRAMADOLO_DEXKETOPROFENE

N02A,J14,
oppioidi in associazione con analgesici non oppioidi
LENIZAK®, **DEXTRADOL®** Menarini internat O.I.s.a
LENIZAK®, 20 cpr riv. 75+25 mg 4 € 12.90 (PVP);
DEXTRADOL® 20 cpr riv. 75+25 mg 4 € 12.90 (PVP);

CLASSE CN; RNR (ricetta non ripetibile)
Data dell'autorizzazione europea: 8/07/2016
Data AIC 20/04/2016

Indicazione L'associazione fissa tramadolo / dexketopropene è indicata per il trattamento sintomatico a breve termine del dolore acuto da moderato a grave in pazienti adulti il cui dolore è considerato idoneo ad una combinazione degli stessi.¹

Posologia e modalità di somministrazione:

La dose raccomandata è di una compressa, corrispondente a 75 mg di tramadolo cloridrato e 25 mg di dexketopropene. La dose giornaliera totale non deve superare le tre compresse, che corrispondono a 225 mg di tramadolo cloridrato e 75 mg di dexketopropene. **Il trattamento deve essere rigorosamente limitato al periodo sintomatico e in ogni caso non superiore ai 5 giorni.**

Nei pazienti anziani la dose iniziale raccomandata è di una compressa, senza superare la dose giornaliera totale di 2/3 compresse solo dopo che ne sia stata accertata una buona tolleranza.

Nei pazienti con più di 75 anni sono disponibili dati limitati, il farmaco può essere usato con cautela in questi pazienti.

Popolazioni speciali come i pazienti affetti da disfunzione epatica da lieve a moderata devono iniziare la terapia con un ridotto numero di dosi massimo 2 compresse al giorno e monitorati attentamente. I pazienti con danno renale lieve (clearance della creatinina 60 - 89 ml/min) la dose giornaliera totale iniziale deve essere ridotta a 2 compresse.

Nei pazienti affetti da disfunzione renale da moderata a grave (clearance della creatinina ≤59 ml / min) il farmaco non deve essere somministrato. La sicurezza e l'efficacia di Lenizak® e Dextradol® nei bambini e negli adolescenti non è stata stabilita, dunque non è consentito l'utilizzo sulla popolazione pediatrica.¹

La somministrazione concomitante con il cibo rallenta il tasso di assorbimento del farmaco (di conseguenza, per un effetto più rapido, la compressa può essere assunta almeno 30 minuti prima dei pasti).

PUNTI CHIAVE

- ⇒ L'associazione di tramadolo cloridrato, un oppiaceo di sintesi, e dexketopropene, antiinfiammatorio non esteroidico (FANS) isomero di ketopropene, è stato approvato per il trattamento del dolore acuto da moderato a grave, per un periodo non superiore ai 5 gg.
- ⇒ L'efficacia dell'associazione dexketopropene / tramadolo, è stata valutata attraverso due RCT^{2,3} con lo stesso disegno che hanno confrontato l'associazione di tramadolo 75 mg+dexketopropene 25 mg verso i singoli componenti (dexketopropene 25 mg) e tramadolo (100 mg), somministrati come dose singola e ripetuta ogni 8 ore per 3-5 gg. Nel primo studio 606 pazienti sono state sottoposte a isterectomia e nel secondo studio, 641 ad artroplastica dell'anca.
- ⇒ L'efficacia è stata valutata attraverso la somma delle differenze nell'intensità del dolore a riposo misurata sulle 8 ore dopo la prima somministrazione (SPID8) usando la scala analogica visuale (VAS). In entrambi gli studi l'associazione si è dimostrata superiore rispetto i singoli componenti
- ⇒ Un terzo studio⁴ ha valutato l'efficacia analgesica dell'associazione rispetto i singoli componenti, ibuprofene e placebo, in 611 pazienti sottoposti a estrazione (sotto anestesia) del terzo molare. La proporzione dei partecipanti, che hanno raggiunto almeno il 50% di sollievo dal dolore per sei ore con l'associazione dexketopropene 25 mg / tramadolo 75 mg era del 72%, rispetto al 55% con dexketopropene 25 mg; 25% con tramadolo 75 mg ; 45% con ibuprofene e 10% col placebo.
- ⇒ Una revisione sistematica che ha incluso i tre studi (1.853 pazienti) ha stimato l'efficacia dell'associazione in termini di proporzione di partecipanti che ha raggiunto almeno il 50% di sollievo dal dolore per sei ore; con l'associazione dexketopropene 25 mg / tramadolo 75 mg è stato del 66%; 53% con dexketopropene; 45% con tramadolo e del 32% con placebo.
- ⇒ Dopo una dose singola, l'11% dei pazienti ha manifestato un effetto avverso con l'associazione (vomito, nausea, vertigine, sonnolenza) in generale di entità lieve o moderata⁵. Gli eventi avversi gravi osservati nei 3 studi sono stati 21 in 14 pazienti, di questi solo 5 nel gruppo trattato con l'associazione²⁻³⁻⁴.

IL NOSTRO GIUDIZIO

L'associazione a dose fissa di dexketopropene 25 mg + tramadolo 75 mg non è stata confrontata ad altre associazioni pre-costituite di oppioidi deboli con FANS oppure con paracetamolo. In termini economici non risulta vantaggiosa rispetto queste associazioni.

COSTO TRATTAMENTO

Principio attivo	Contenuto	Costo/ confezione
tramadolo_ dexketoprofene	20 cpr da 75+25mg	12,9€
Codeina + paracetamolo	16 cpr 500 + 30 mg	8€
Tramadolo + paracetamolo	20 cpr 37,5 mg + 325 mg	9,50€

VISTO DAGLI ALTRI

HAS (Haute Autorité de Santé Francia): nel trattamento del dolore d'intensità moderata-severa, l'associazione **tramadolo/dexketoprofene**, non fornisce alcun valore clinico aggiunto rispetto le alternative analgesiche disponibili (FANS e oppioidi deboli, paracetamolo e oppioidi deboli) verso le quali non ci sono dati disponibili.

Riferimenti Bibliografici

- 1.Scheda Tecnica, AIFA (10-06-2016).
- 2.Moore RA et al: Dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg: randomized double-blind trial in moderate-to-severe acute pain after abdominal hysterectomy. BMC Anesthesiology 2016; 16:9. DOI 10.1186/s12871-016-0174-5.
- 3.McQuay HJ, Moore RA, Berta A, Gainutdinovs O, Fülesdi B, Porvaneckas N, et al. Randomized clinical trial of dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg in moderate-to severe pain after total hip arthroplasty. British Journal of Anaesthesia 2016;116(2):269-76.
- 4.Moore RA, Gay-Escoda C, Figueiredo R, Tóth-Bagi Z, Dietrich T, Milleri S, et al. Dexketoprofen/tramadol: randomised double-blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain. Journal of Headache and Pain 2015;16:541.
- 5.Derry S ; Cooper TE ; Phillips T : Single fixed-dose oral dexketoprofen plus tramadol for acute postoperative pain in adults. [Cochrane Database of Systematic Reviews](#) 2016; Issue 9. Art. No:CD012232.

NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET)
15 marzo 2017 – 15 giugno 2017

NET NEL TERRITORIO

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo	Indicazioni
Macrogol 4000/Sodio solfato/ Dimeticone /Sodio citrato /Acido citrnico/Sodio cloruro/Potassio cloruro	Clensia® Alfa Wassermann 8 buste (€ 17,90) Classe: C Ricetta: RR	Pulizia intestinale in preparazione di esami clinici che richiedono un intestino pulito, ad esempio nell'endoscopia o radiologia intestinale. Clensia è indicato per l'uso negli adulti.
Migalastat	Galafold® - Amicus Therapeutics 14 cps 123 mg € 25.321,26 Classe: A PHT Ricetta: RRL (specialisti dei centri regionali per le malattie rare) <i>La Regione Veneto ha disposto che l'erogazione vada riservata esclusivamente alla distribuzione diretta (Nota regionale n. 159274 del 21.04.2017)</i>	Trattamento a lungo termine negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 16 anni, con una diagnosi accertata di malattia di Fabry (carenza dell' alfa-galattosidasi A) e caratterizzati da una mutazione suscettibile.
Sofosbuvir/Velpatasvir	Epclusa® - Gilead Sciences 1fl 28 cpr 400+100 mg € 27.506,67 Classe: A PHT Ricetta: RNRL (internista, infettivologo, gastroenterologo) Registro AIFA <i>La Regione Veneto ha disposto che l'erogazione vada riservata esclusivamente alla distribuzione diretta poiché in base all'Accordo regionale vigente, tutti i farmaci sottoposti a Registro AIFA sono esclusi dall'elenco dei prodotti erogabili in DPC (Nota regionale n. 159274 del 21.04.2017)</i>	Trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C cronica (chronic hepatitis C, HCV) negli adulti.

NET IN OSPEDALE

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo	Indicazioni
Afamelanotide	Scenese® - Clinuvel (uk) Limited sc impianto 16 mg (prezzo non disponibile) Classe: C Ricetta: OSP	Prevenzione di fototossicità in pazienti adulti affetti da protoporfiria eritropoietica (Erythropoietic Protoporphyrin, EPP).
Ataluren	Translarna® - Ptc Therapeutics 30 buste 125 mg (€ 2.745,41 ex factory) 30 buste 250 mg (€ 5.490,81 ex factory) 30 buste 1.000 mg (€ 21.963,24 ex factory) Classe: H Ricetta: RNRL (centri individuati dalle Regioni)	Trattamento della distrofia muscolare di Duchenne dovuta a una mutazione nonsense nel gene della distrofina (nonsense mutation Duchenne Muscular Dystrophy, nmDMD) nei pazienti deambulanti di età pari o superiore a 5 anni. L'efficacia non è stata dimostrata nei pazienti non deambulanti. La presenza di una mutazione nonsense del gene della distrofina deve essere stabilita mediante analisi genetiche.
Blinatumomab	Blyncito® - Amgen 1 fl polv inf 38,5 mcg (€ 2.550,54 ex factory) Classe: H Ricetta: OSP Scheda monitoraggio AIFA (registro) <i>Innovazione terapeutica potenziale</i>	Trattamento di adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria negativa per il cromosoma Philadelphia.
Cloroprocaina	Decalex® Molteni & C. F.lli Alliti iniet 10 fl 10 mg/ml 5 ml (€ 198,00) Classe: C Ricetta: OSP	Anestesia spinale negli adulti quando la procedura chirurgica programmata non superi la durata di 40 minuti.
Cellule epiteliali corneali umane autologhe vitali	Holoclar® Chiesi Farmaceutici impianto 79.000-316.000 cell/cm² di tessuto vivente da coltura di cellule (85.737,50 prezzo ex-factory) Classe: H Ricetta: OSP Scheda monitoraggio AIFA	Trattamento di pazienti adulti affetti da deficit di cellule staminali limbari da moderato a grave (definito dalla presenza di neovascolarizzazione superficiale della cornea in almeno due quadranti, con coinvolgimento della parte centrale della cornea e grave compromissione dell'acuità visiva), unilaterale o bilaterale, causato da ustioni oculari da agenti fisici o chimici. Per la biopsia sono necessari almeno 1-2 mm ² di tessuto limbare non danneggiato.
Frazione cellulare arricchita di cellule autologhe CD34+	Strimvelis® - Glaxosmithkline ev sacca 1-10 milioni cellule/ml (prezzo non disponibile) Classe: H Ricetta: OSP Scheda monitoraggio AIFA (registro)	Trattamento di pazienti con immunodeficienza grave combinata da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID), per i quali non sia disponibile un idoneo donatore consanguineo di cellule staminali HLA (antigene leucocitario umano)-compatibili
Elotuzumab	Empliciti® - Bristol-meyer Squibb ev 1 fl 300 mg (€ 1.122,38 ex-factory) ev 1 fl 400 mg (€ 1.496,50 ex-factory) Classe: H Ricetta: OSP Scheda monitoraggio AIFA	In combinazione con lenalidomide e desametasone per il trattamento del mieloma multiplo in pazienti adulti che hanno ricevuto almeno una linea di terapia precedente

NET IN OSPEDALE

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo	Indicazioni
Loxapina	Adasuve® - Ferrer Internacional os inal 9,1 mg (€ 72,79 ex-factory) Classe: H Ricetta: OSP PT dedicato	Controllo rapido dello stato di agitazione da lieve a moderato in pazienti adulti affetti da schizofrenia o disturbo bipolare. I pazienti devono ricevere il trattamento abituale immediatamente dopo il controllo dei sintomi acuti di agitazione
Susoctocog alfa	Obizur® - Baxalta Italy ev 1 fl 500U/ ml (€ 1.160,00 ex-factory) ev 5 fl 500U/ ml (€ 5.800,00 ex-factory) ev 10 fl 500U/ ml (11.600, 00 ex-factory) Classe: H Ricetta: OSP	Trattamento degli episodi emorragici in pazienti con emofilia acquisita causata da anticorpi nei confronti del fattore VIII. OBIZUR è indicato negli adulti.
Tedizolid	Sivextro® - MSD Italia 6 cpr riv 200 mg € 1.107,90 (ex-factory) Classe: A Ricetta: RNRL (infettivologo) ev 6 fl 200 mg € 1.107,90 (ex-factory) Classe: H Ricetta: OSP Scheda cartacea per la prescrizione	Trattamento di infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI) negli adulti. Occorre tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull' uso corretto degli agenti antibatterici.

NET IN ATTESA DI DEFINIZIONE DELLA RIMBORSABILITA'

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo al pubblico	Indicazioni
Palbociclib	Ibrance® Pfizer 21 cps 75 mg (€ 7920,00) 21 cps 100 mg (€ 7920,00) 21 cps 125 mg (€ 7920,00) Classe: CNN Ricetta: RNRL (oncologo)	Trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2): - in associazione ad un inibitore dell'aromatasi; - in associazione a fulvestrant in donne che hanno ricevuto una terapia endocrina precedente. In donne in pre o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).

NUOVI FARMACI EQUIVALENTI

PRINCIPI ATTIVI	NOME COMMERCIALE/ Descrizione	Prezzo	Classe	Ricetta
BIVALIRUDINA Inibitori diretti della trombina - B01AE06	Bivaluridina Accord® Ev 10 fl polv 250 mg	€ 5.940,00	CNN	OSP
CASPOFUNGIN Antibiotici - J02AX04	Caspofungi Teva® ev 1 fl 5mg/ ml 10 ml ev 1 fl 7 mg / ml 10 ml	€ 264,79 (ex-factory)	H	OSP
		€ 336,80 (ex-factory)		
DEFEROXAMINA Sostanze chelanti del ferro - V03AC01	Deferoxamina Noridem® ev im 1 fl polv 2 g 1 fl solv 20 ml	€ 19,45	A	RR
TRAMADOLO/ PARACETAMOLO Oppioidi - N02AJ13	Tramadolo/paracetamolo KRKA Farmaceutici®, 20 cpr 37,5 + 325 mg	€ 9,50	CNN	RNR
	Tramadolo/paracetamolo Sandoz® 20 cpr 37,5 + 325mg	€ 9,40	C	RNR
VALGANCICLOVIR Antivirali - J05AB14	Valganciclovir Accord®, Mylan®, Teva® 60 cpr 450 mg	€ 929,44 (ex-factory)	A PHT PT	RR

BIOSIMILARI

PRINCIPI ATTIVI	NOME COMMERCIALE/ Descrizione	Prezzo	Classe	Ricetta
INFLIXIMAB Immunosoppressori - L04AB02	Flixabi® Biogen Italia ev 1 fl 100 mg	€ 386,28	H	RRL (dermatologo, reumatologo, gastroenterolo- go, internista)

RICLASSIFICAZIONI

PRINCIPI ATTIVI	NOME COMMERCIALE / Descrizione	Prezzo	Classe	Ricetta	Riclassificazione
ABACAVIR/LAMIVUDINA	Abacavir/Lamivudina Mylan® 30 cpr riv 600 + 300 mg	€ 103,16	CNN	RNRL (infettivologo)	classe H RNRL (infettivologo)
SACUBITRIL/ VALSARTAN Antagonisti dell'angioten- sina II, altre associazioni - C09DX04	Entresto® Novartis Farma		CNN	RRL (cardiologo)	classe A RRL (cardiologo, inter- nista) PT AIFA dedicato PHT
	28 cpr riv 24 + 26 mg	€ 95,93			
	28 cpr riv 49 + 51 mg	€ 95,93			
	56 cpr riv 49 + 51 mg	€ 191,84			
	56 cpr riv 97 + 103 mg	€ 191,84			

1fF

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

