

LE NUOVE NOTE

Nota 1

Classe A, limitatamente alla seguente indicazione:

- prevenzione delle emorragie del tratto gastrointestinale superiore nei soggetti a rischio in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi.

Principi attivi (secondo le indicazioni autorizzate - vedi scheda tecnica):

Misoprostolo; Lansoprazolo; Omeprazolo; Pantoprazolo; Rabeprazolo.

Motivazioni e criteri applicativi

Si considerano soggetti a rischio:

- gli ultrasessantacinquenni;
- i pazienti con storia documentata di ulcera peptica, non guarita con terapia eradicante, o con storia di pregresse emorragie digestive;
- i pazienti in concomitante terapia con anticoagulanti o con cortisonici.

E' noto che i FANS determinano un rischio di ulcera peptica e sue complicanze (perforazione, emorragia), e di emorragia da gastrite erosiva. Il rischio di ospedalizzazione per una complicanza grave e potenzialmente fatale è stimato fra l'1 e il 2% per anno, e aumenta fino a 4-5 volte nelle categorie a rischio sopra specificate; il rischio è particolarmente elevato se i FANS sono associati ad anticoagulanti (1).

Il misoprostolo è stato il primo farmaco di cui si è dimostrata l'efficacia nel ridurre l'incidenza degli eventi avversi gastrointestinali (ADR) da FANS. Un trial di grandi dimensioni (8.853 pazienti) ha dimostrato la riduzione di incidenza delle complicanze gravi (perforazione, emorragia, ostruzione pilorica) (2); una meta-analisi di 24 trial ha dimostrato una riduzione di incidenza delle ulcere gastriche (NNT=8) e delle ulcere duodenali (NNT=30) (3). Il misoprostolo ha però una tollerabilità mediocre (dispepsia, dolore addominale, diarrea); nel trial citato (2) i pazienti che sospendevano il trattamento per disturbi gastrointestinali erano più numerosi fra quelli trattati con misoprostolo più FANS (27,4%) che fra quelli trattati con FANS più placebo (20,1% $p<0,001$).

Numerosi trial hanno dimostrato che nei soggetti trattati con FANS, dosi standard di inibitori di pompa protonica riducono significativamente l'incidenza di ulcere gastriche e duodenali rispetto al placebo (4-6). L'omeprazolo è stato confrontato con ranitidina (7) e con misoprostolo (8) in due trial con uguale disegno. In tutti e due i trial venivano studiati soggetti che seguivano il trattamento con FANS e avevano già un'ulcera in atto o almeno 10 erosioni, gastriche o duodenali. In entrambi i trial l'omeprazolo era più efficace del farmaco di confronto (rispettivamente, ranitidina e misoprostolo) nel guarire le ulcere e nel prevenire le recidive.

Gli H2-inibitori non sono stati inclusi tra i farmaci indicati per la prevenzione e il trattamento del danno gastrointestinale da FANS perchè in dosi standard non riducono significativamente l'incidenza delle ulcere gastriche (3), che sono le più frequenti fra quelle da FANS (9) anche se hanno efficacia pressochè uguale a quella del misoprostolo sulle ulcere duodenali. Una revisione non-sistematica del danno gastrointestinale da FANS non raccomanda gli H2-inibitori per la prevenzione dei danni gastrointestinali da FANS; li ammette per la terapia delle ulcere previa sospensione dei FANS, ma non se si seguono i FANS (10).

Bibliografia

1. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterology* 1998;**93**:2037-46.
2. Silverstein et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;**123**:241-9.
3. Koch M et al. Prevention of Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomized controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 1996;**156**:2321-32.
4. Daneshmend TK et al. Abolition by Omeprazole of Aspirin-induced gastric mucosal injury in man. *Gut* 1990;**31**:514-7.
5. Cullen D et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with Omeprazole for Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug users. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;**12**:135-40.
6. Ekstrom P et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with Omeprazole in patients receiving Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug continuous therapy. A Nordic multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1996;**31**:753-8.
7. Yeomans ND et al. A comparison of Omeprazole with Ranitidine for ulcers associated with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1998;**338**:719-26.
8. Hawkey CJ et al. Omeprazole compared with Misoprostol for ulcers associated with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1998;**338**:727-34.
9. Feldman M. Peptic ulcer disease. In: Dale DC, Federman DD eds. Scientific American Medicine, Section 4, Gastroenterology II, 2000:2-3.
10. Wolfe MM et al. Gastrointestinal toxicity of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1999;**340**:1888-99.

Nota 1 bis

La nota è abolita ed i medicinali in essa previsti sono inclusi nella nuova nota 66.

Nota 2

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni:

- cirrosi biliare primitiva;
- colangite sclerosante primitiva;
- colestasi associata alla fibrosi cistica e colestasi intraepatica familiare pediatrica;
- calcolosi colecistica.

Principi attivi:

Acido chenoursodesossicolico; Acido tauroursodesossicolico; Acido ursodesossicolico.

Motivazioni e criteri applicativi

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

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

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

Bibliografia

1. Goulis J et al. Randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid therapy in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet* 1999;**354**:1053-60.
2. Poupon R et al. Combined analysis of randomized controlled trial of Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;**113**:884-90.
3. Combes B et al. The effect of ursodeoxycholic acid on the florid duct lesion of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999;**30**:602-5.
4. Lindor KD, Dickson ER. Management of primary biliary cirrhosis. In: Schiff's diseases of the liver. 8th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 1999: Ch. 25.
5. Beuers U et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: potential mechanisms of action and therapeutic applications. *Hepatology* 1998;**28**:1449-53.
6. Lindor KD et al. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1997;**336**:691-5.
7. Colombo C et al. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind, multicenter trial. *Hepatology* 1996;**23**:1484-90.
8. Boucher E et al. Interferon and ursodeoxycholic acid combined therapy in the treatment of chronic viral C hepatitis: results from a controlled clinical trial in 8 patients. *Hepatology* 1995;**21**:322-7.
9. Angelico M et al. Recombinant interferon-alpha and ursodeoxycholic acid versus interferon alpha alone in the treatment of chronic hepatitis C: a randomized clinical trial with long-term follow up. *Am J Gastroenterol* 1995;**90**:263-9.
10. Bellentani S et al. Ursodiol in the long-term treatment of chronic hepatitis: a double-blind multicenter trial. *J Hepatol* 1993;**19**:459-64.
11. Strasberg SM et al. Cholecystolithiasis: lithotherapy for the 90s. *Hepatology* 1992;**16**:820-39.
12. May GR et al. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;**7**:139-48.

Nota 2 bis

La nota è abolita ed i medicinali in essa previsti sono inclusi nella nuova nota 2.

Nota 3

La nota è abolita ed i medicinali in essa previsti rimangono in classe B senza nota.

Nota 5

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni:

- insufficienza pancreatica esocrina conseguente a pancreatite cronica;
- pancreasectomia;
- neoplasie del pancreas;

- fibrosi cistica.

Principi attivi:
Pancrelipasi; Pancreatina.

Motivazioni e criteri applicativi

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

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

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

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

Nota 8

Classe A, limitatamente alla seguente indicazione:
- carenza primaria di carnitina.

Principio attivo: Levocarnitina (solo confezioni orali da 2 grammi).

Registro USL.

Motivazioni e criteri applicativi

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

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

Bibliografia

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

Nota 9

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni:

- in associazione all'acido acetilsalicilico per il mese successivo ad angioplastica coronaria con impianto di stent;
- trattamento della trombosi della vena centrale della retina;
- in alternativa all'ASA nei pazienti che devono seguire un trattamento antiaggregante e che hanno avuto:
 - manifestazioni da ipersensibilità all'ASA (orticaria, angioedema, rinite, asma, congiuntivite);
 - recidiva di eventi ischemici cerebrali durante terapia con ASA;
 - ulcera gastroduodenale.

Principio attivo: Ticlopidina.

Il Registro USL è abolito.

Motivazioni e criteri applicativi

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

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

Bibliografia

1. Shomig A et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after placement of coronary artery stents. *N Engl J Med* 1996;**334**:1084-9.
2. Martin BL et al. A clinical trial comparing three antithrombotic drug regimens after coronary artery stenting. *N Engl J Med* 1998;**339**:1665-71.
3. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trial of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;**308**:81-106.
4. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000;**101**:1206-18.
5. Fifth ACCP consensus conference on antithrombotic therapy. *Chest* 1998; **114**(Suppl 5):S439-769.
6. Cairns JA et al. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 1998;**114** (Suppl 5):S611-33.
7. Lees KR et al. Secondary prevention of transient ischemic attack and stroke. *BMJ* 2000; **320**:991-4.
8. Eccles M et al. North of England evidence based guidelines development project: guideline on the use of aspirin as secondary prophylaxis for vascular disease in primary care. *BMJ* 1998;**316**:1303-9.

Nota 10

Classe A, limitatamente alla seguente indicazione:

- trattamento delle anemie megaloblastiche da carenza documentata di vitamina B12 e di folati.

Principi attivi:

Acido folico; Cianocobalamina; Idrossocobalamina.

Nota 11 (*)

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni:

- rescue (recupero) dopo terapia con antagonisti dell'acido diidrofolic.

Principio attivo:

Calcio folinato; Levofolinato; Mefolinato.

Motivazioni e criteri applicativi

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

a) nelle forme orali ed in quelle iniettabili per uso ospedaliero, per contrastare la tossicità a livello del midollo emopoietico, della mucosa gastrointestinale e della cute dopo somministrazione a scopo antitumorale del metotrexato, antagonista della diidrofolato redattasi;

b) nelle forme iniettabili per uso ospedaliero, in associazione a 5FU per modularne l'efficacia terapeutica.

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

(*): La nota 11 resta in vigore nella formulazione attualmente vigente fino alla data di emanazione del provvedimento di riclassificazione che renderà efficace la presente nuova versione della nota, ai sensi dell'art.2 comma 3 del Decreto di cui il presente Allegato è parte integrante.

Nota 12

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni:

- trattamento dell'anemia grave associata ad insufficienza renale cronica nei bambini e in pazienti adulti;
- trattamento dell'anemia in pazienti oncologici in chemioterapia antitumorale.

Principi attivi (secondo le indicazioni autorizzate - vedi scheda tecnica):

Eritropoietina alfa; Eritropoietina beta.

La prescrizione è consentita solo su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.

Registro USL.

Motivazioni e criteri applicativi

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

Nota 13

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni:

- Dislipidemie familiari

Principi attivi:

Atorvastatina; Cerivastatina; Fluvastatina; Pravastatina; Simvastatina; Bezafibrato; Fenofibrato; Gemfibrozil; Simfibrato.

- Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta:

- in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore;
- in pazienti con cardiopatia ischemica.

Principi attivi (secondo le indicazioni autorizzate - vedi scheda tecnica):

Atorvastatina; Cerivastatina; Fluvastatina; Pravastatina; Simvastatina.

Motivazioni e criteri applicativi

La cardiopatia ischemica è una patologia multifattoriale e pertanto la prevenzione primaria e secondaria non può limitarsi al trattamento dell'ipercolesterolemia, né deve essere intrapresa sulla base di un valore soglia decisionale, valido per tutti gli individui, a prescindere dalla storia clinica e dalla presenza di altri fattori di rischio coronarico. Infatti, i fattori di rischio hanno un ruolo combinato nell'aumentare le probabilità che un individuo ha di incorrere in un evento cardiovascolare. Le principali linee-guida internazionali si sono ormai uniformate a questo concetto, proponendo che il giudizio sul trattamento dell'ipercolesterolemia sia conseguente a una valutazione complessiva del paziente a rischio di cardiopatia ischemica. Alcune propongono una valutazione del numero di fattori di rischio coesistenti (metodo semplice, di facile comprensione e applicazione, ma poco accurato perché non distingue diversi livelli di gravità di uno stesso fattore di rischio) e altre propongono di stimare il rischio sulla base della gravità di alcuni fattori di rischio, utilizzando apposite tavole per il calcolo del rischio coronarico che tengono conto di classi di età, vari livelli di pressione arteriosa, colesterolemia, abitudine al fumo e presenza di diabete mellito.

Per quanto riguarda la rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti, è necessario distinguere tre livelli di trattamento: dislipidemie familiari;

ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta:

- in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore;
- pazienti con cardiopatia ischemica.

Dislipidemie familiari

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

Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta:

-in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore

Vengono considerati a rischio elevato i soggetti senza un pregresso episodio di cardiopatia ischemica che, in base alla combinazione di 6 fattori (età, sesso, diabete, fumo, valori di pressione arteriosa e di colesterolemia) abbiano un rischio maggiore del 20% di sviluppare un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni. Tale rischio può essere stimato utilizzando la carta del rischio coronarico elaborata da alcune società scientifiche europee (1). Sulla base delle linee-guida prodotte dalle società scientifiche europee i soggetti con rischio:

- <20% e colesterolemia totale <190 mg/dL devono ricevere consigli dietetici e sulle abitudini di vita ed essere ricontrollati dopo 5 anni;
- ≥20%, colesterolemia totale <190 mg/dL e colesterolemia LDL <115 mg/dL devono ricevere consigli sulle abitudini di vita ed essere sottoposti a controlli annuali;
- ≥20%, colesterolemia totale ≥190 mg/dL e/o colesterolemia LDL ≥115 mg/dL, devono ricevere consigli sulle abitudini di vita e iniziare un trattamento farmacologico.

Solo per due molecole (lovastatina non in commercio in Italia e pravastatina) è stato dimostrato che la riduzione dell'ipercolesterolemia è associata alla riduzione dell'incidenza di eventi coronarici. Nello studio WOSCOPS (2) 6595 uomini di età compresa tra 45 e 65 anni e colesterolemia totale media pari a 272±22 mg/dL e colesterolemia LDL media di

192±17 mg/dL per quasi 5 anni sono stati trattati con 40 mg di pravastatina o placebo. Alla fine della ricerca è stata dimostrata una riduzione della mortalità dal 4,1 al 3,2% (p=0,051; riduzione assoluta del rischio [RAR]=0,9%; numero necessario da trattare [NNT]=111) dell'incidenza di infarto miocardico fatale e non fatale dal 7,9 al 5,5% (p<0,001; RAR=2,4%; NNT=42) e di interventi di rivascularizzazione miocardica dal 2,5 all'1,7% (p=0,009; RAR=0,8%; NNT=125).

-in pazienti con cardiopatia ischemica

I pazienti con cardiopatia ischemica vengono considerati ipercolesterolemici quando, dopo adeguato intervento dietetico, abbiano:

- colesterolemia LDL >100 mg/dL se a elevato rischio di infarto;
- colesterolemia LDL >130 mg/dL se a basso rischio di infarto.

Nel caso di pazienti che abbiano già avuto un infarto miocardico, la gravità del rischio di un secondo evento viene definita dalla presenza di più fattori quali l'età avanzata, la presenza di disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione inferiore al 40%), la presenza di ischemia (angina post-infartuale o ischemia alla prova da sforzo), di aritmie ventricolari (battiti ectopici ventricolari >10/ora oppure aritmie ventricolari ripetitive o sostenute) o la presenza di fattori di rischio pre-esistenti (fumo, ipertensione arteriosa, diabete mellito, ipercolesterolemia totale, bassi valori di colesterolemia HDL, *claudicatio intermittens*) e può essere stimata utilizzando la carta del rischio post-infartuale elaborata sulla base dei dati di mortalità ricavati su oltre 10.000 pazienti italiani sopravvissuti a un infarto miocardico (3). Nel caso in cui il laboratorio non fornisca il valore della colesterolemia LDL, se la trigliceridemia è inferiore a 400 mg/dL, per calcolare la colesterolemia LDL, si può adottare la formula di Friedewald:

- colesterolemia LDL = colesterolemia totale – colesterolemia HDL – (trigliceridemia / 5).

Solo per due molecole (pravastatina e simvastatina) è stato dimostrato che la riduzione dell'ipercolesterolemia è associata alla riduzione dell'incidenza di eventi coronarici. Nello studio 4S (4) 4.444 pazienti con cardiopatia coronarica e colesterolemia tra 210 e 310 mg/dL sono stati trattati con simvastatina (il 63% con 20 mg e il 37% con 40 mg). Alla fine della ricerca è stata dimostrata una riduzione della mortalità dall'11,5 all'8,2% (p=0,0003; RAR=3,5%; NNT=29), e di interventi di rivascularizzazione miocardica dal 17,2 all'11,3% (p=0,0001; RAR=5,9%; NNT=17). Nello studio CARE (5) 4.159 pazienti con colesterolemia <240 mg/dL sono stati trattati con 40 mg di pravastatina o placebo. Alla fine della ricerca è stata dimostrata una riduzione della mortalità cardiaca dal 5,7 al 4,6% (p=0,10; RAR=1,1; NNT=91) e una riduzione degli interventi di rivascularizzazione da 18,8 al 14,1% (p<0,001; RAR=4,7%; NNT=21). Infine nello studio LIPID (6) 9.014 pazienti con colesterolemia tra 155 e 271 mg/dL sono stati trattati per 6,1 anni con 40 mg di pravastatina o placebo. Alla fine della ricerca è stata dimostrata una riduzione della mortalità totale dal 14,1 all'11,0% (p<0,001; RAR=3,1; NNT=32) e una riduzione degli interventi di rivascularizzazione dal 15,7 al 13,0% (p<0,001; RAR=2,7%; NNT=37).

I fibrati non sono inclusi tra i farmaci rimborsabili per i pazienti con ipercolesterolemia in quanto i risultati delle ricerche sono contraddittori. In una prima ricerca di prevenzione primaria con gemfibrozil (7) era stata riscontrata una riduzione degli eventi cardiovascolari, ma un lieve aumento della mortalità. Successivamente (8), con lo stesso principio attivo è stata dimostrata, in pazienti di sesso maschile con precedente infarto miocardico, una riduzione di eventi cardiovascolari, ma non della mortalità totale. Più recentemente, con il bezafibrato (9) è stata riscontrata una riduzione della trigliceridemia e un aumento della colesterolemia HDL, senza alcuna riduzione della mortalità e degli eventi cardiovascolari. In nessuna linea-guida viene fatto riferimento all'uso dei fibrati, né vi sono finora dati sufficienti per giustificare un trattamento farmacologico prescritto per ridurre la trigliceridemia o per aumentare i bassi valori di colesterolemia HDL, se non in caso di diagnosi di ipertrigliceridemia familiare, di dislipidemia mista o di diabete mellito.

Bibliografia

1. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;**19**:1434-503.
2. Shepherd J et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;**333**:1301-7.
3. Marchioli R et al. La carta del rischio post-IMA: risultati dei primi 18 mesi di follow-up del GISSI-Prevenzione. *G Ital Cardiol* 1998;**28**:416.
4. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4.444 patients with coronary heart disease. The Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994;**344**:1383.
5. Sacks FM et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and recurrent events trial investigators. *N Engl J Med* 1996;**335**:1001.
6. The long term Intervention with pravastatin in ischemic disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;**339**:1349.
7. Frick MH et al. Primary prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1987;**317**:1237.
8. Rubins HB et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs high-density lipoprotein cholesterol intervention trial study group. *N Engl J Med* 1999;**341**:410.
9. The BIP study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reduction triglycerides in patients with coronary artery disease. The bezafibrate infarction prevention (BIP) study. *Circulation* 2000;**102**:21.

Nota 14

La nota è abolita ed i medicinali in essa previsti sono inclusi nella nuova nota 13.

Nota 15

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni, in singole somministrazioni o in brevi cicli:

- dopo paracentesi evacuativa nella cirrosi;
- grave ritenzione idrosalina nella cirrosi ascitica o nella sindrome nefrosica, non responsiva a un trattamento diuretico appropriato, specie se associata ad ipoalbuminemia o a segni clinici di ipovolemia.

Principio attivo: Albumina umana.

Il Registro USL è abolito.

Motivazioni e criteri applicativi

Il trattamento con albumina ha indicazioni non frequenti ed è spesso soggetto ad uso incongruo, sia in ospedale che nella pratica extraospedaliera. Secondo linee-guida non recenti elaborate da una *Consensus Conference* (1), l'albumina può trovare indicazione in pazienti in condizioni critiche con ipovolemia, ustioni estese, o ipoalbuminemia. Più recentemente, una meta-analisi di 23 sperimentazioni randomizzate in 1.149 pazienti in queste condizioni critiche ha mostrato una maggior mortalità nei pazienti trattati con albumina che in quelli trattati con soluzioni di cristalloidi (2).

I risultati di questa meta-analisi sono stati esaminati da un gruppo di esperti, riunito dal *Committee on Safety of Medicines* inglese, il quale ha concluso che "non c'è sufficiente evidenza per togliere l'albumina dal mercato"; ha tuttavia raccomandato prudenza e, in particolare, la sorveglianza per eventuale sovraccarico circolatorio nell'eventuale uso dell'albumina in queste condizioni (3).

Di maggior interesse per la pratica extraospedaliera è l'eventuale impiego di albumina nella cirrosi e nelle sindromi nefrosiche. Nella cirrosi è generalmente ammesso, con qualche riserva, un effetto favorevole dell'albumina dopo paracentesi evacuativa (4,5); possibile, ma osservato in uno schema di trattamento multifasico non usuale, e comunque modesto, è l'effetto di brevi cicli di albumina nei pazienti con grave ritenzione idrosalina non responsiva al trattamento diuretico (6). Trattamenti prolungati non migliorano la sopravvivenza né riducono significativamente le complicanze (6). È indicativo il fatto che revisioni e trattati recenti neppure citino l'impiego dell'albumina come complemento alla terapia diuretica nella cirrosi ascitica (5,7,8); fra queste revisioni, l'aggiornamento al maggio 2000 delle linee-guida dello *University Hospital Consortium Guidelines* limiterebbe l'uso dell'albumina alle paracentesi evacuative e conclude che "l'uso dell'albumina senza paracentesi dovrebbe essere evitato" (9). Attende conferma l'impiego di alte dosi di albumina nella peritonite batterica spontanea della cirrosi (10). Occasionalmente, l'albumina può essere utile in urgenza nella sindrome nefrosica in cui l'edema massivo è associato a ipovolemia clinicamente manifesta (ipotensione, tachicardia).

Bibliografia

1. Vermeulen LC et al. A paradigm for consensus. The University Hospital Consortium Guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid and crystalloid solutions. *Arch Intern Med* 1995; **155**:373-9.
2. Cochrane Group Albumin. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trial. *BMJ* 1998;**317**:235-40.
3. Woodman R. Doctors advised to take special care with human albumin. *BMJ* 1999;**318**:1643.
4. Gines A et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated with paracentesis. *Gastroenterology* 1996;**111**:1002-10.
5. Runyon BA. AASLD Practice Guidelines. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998;**27**:264-72.
6. Gentilini P et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol* 1999;**30**:639-45.
7. Gines P et al. Ascites, hepatorenal syndrome, and spontaneous bacterial peritonitis: prevention and treatment. In: McDonald J et al. Evidence-based gastroenterology and hepatology. BMJ Publ Group, eds. 1999:427-42.
8. Gines P et al. Renal complications of liver disease. In: Schiff's diseases of the liver, 8th ed. Lippincott Williams et Wilkins, 1999: Ch.13.
9. University Hospital Consortium Guidelines. Technology Assessment: albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. UHC Publications, Update May 2000, Oak Brook Illinois: 35-9.
10. Sort P et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;**341**:403-9.

Nota 21

La nota è abolita ed i medicinali in essa previsti rimangono in classe A senza nota.

Nota 28

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni:

- patologia oncologica maligna;
- sindrome anoressia/cachessia da neoplasie maligne e da AIDS in fase avanzata.

Principi attivi (secondo le indicazioni autorizzate - vedi scheda tecnica):

Gestonorone; Medrossiprogestosterone; Megestrololo.

Motivazioni e criteri applicativi

I progestinici megestrololo acetato, medrossiprogestosterone acetato sono utilizzati come seconda e terza linea di terapia nel cancro mammario. Trovano altresì impiego per il trattamento dei carcinomi endometriali e renali (limitatamente al

medrossiprogesterone acetato per via orale) e sono scarsamente impiegati nel cancro prostatico. Le indicazioni cancro dell'endometrio e mammario sono sufficientemente definite per i due steroidi e non sono soggette a nota. Il loro impiego nel carcinoma renale ed ancor più in quello prostatico è da valutare caso per caso e, relativamente al carcinoma renale, è limitato al medrossiprogesterone acetato per via orale.

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

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

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

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

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

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

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

Bibliografia

1. Simons JP et al. The effect of medroxyprogesterone acetate on appetite, weight loss and quality of life in advanced stage non-hormone-sensitive cancer. A placebo controlled multicenter study. *J Clin Oncol* 1996;**14**:1077-84.
2. Tehekmeidan NS et al. Megestrol acetate in cancer anorexia and weight loss. *Cancer* 1992;**5**:1268-74.
3. Von Roenn JH et al. Megestrol acetate in patients with AIDS-related cachexia. *Ann Int Med* 1994;**6**:693-9.
4. Loprinzi CL et al. Body-composition changes in patients who gain weight while receiving megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1993;**11**:152-4.
5. Nemecek PM et al. Treatment guidelines for HIV-associated wasting. *Proc Mayo Clin* 2000;**75**:386-94.
6. McMillan DC et al. A prospective randomised study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. *Br J Cancer* 1999;**79**:495-500.
7. Nasr SZ et al. Treatment of anorexia and weight loss megestrol acetate in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmol* 1999;**28**:380-2.

Nota 30

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni:

- neutropenie congenite o da chemioterapia;
- trapianto di midollo osseo;
- mobilizzazione di cellule staminali periferiche.

Principi attivi (secondo le indicazioni autorizzate - vedi scheda tecnica):

Filgrastim; Lenograstim; Molgramostim.

La prescrizione è consentita solo su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.

Il Registro USL è abolito.

Motivazioni e criteri applicativi

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

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

- Profilassi della neutropenia febbrile:

- somministrazione primaria: in pazienti con una potenziale attesa di neutropenia febbrile $\geq 40\%$;
- somministrazione secondaria: nei cicli successivi dopo il riscontro di neutropenia febbrile in seguito a chemioterapia.

- Terapia:

- neutropenia in assenza di febbre: sebbene riducano la durata della neutropenia, non vi è evidenza da studi randomizzati che vi sia un miglioramento significativo della gravità delle infezioni o della sopravvivenza;
- neutropenia febbrile: vi è indicazione in associazione alla terapia antibiotica. I CSF possono determinare una riduzione dell'ospedalizzazione, una migliore risposta alla terapia antibiotica, un miglioramento della qualità di vita.

- Trapianto di midollo osseo e di cellule staminali periferiche:

- riduzione della neutropenia e delle complicanze infettive in pazienti sottoposti a chemioterapia ad alte dosi e a trapianto autologo o allogenico di midollo osseo (BMT) o reinfusione di cellule staminali periferiche (PBSCT). In caso di PBSCT il recupero è più rapido che per il BMT;
- mobilizzazione di cellule staminali periferiche sia per trapianto autologo che da donatori sani;
- aumento delle cellule staminali raccolte in corso di aferesi e possibilità di mobilizzare le cellule progenitrici dal sangue periferico di donatori sani (6).

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

Bibliografia

1. Bonilla MA et al. Long-term safety of treatment with recombinant human granulocyte colony stimulating factor (r-metHuG-CSF) in patients with severe congenital neutropenias. *Br J Haematol* 1994;**88**:723-30.
2. Dale D. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* 1993;**81**:2496-502.
3. American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994;**12**:2471-508.
4. American Society of Clinical Oncology. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1996;**14**:1957-60.
5. American Society of Clinical Oncology. 1997 Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1997;**15**:3288.
6. Høglund M et al. Mobilization of CD34+ cells by glycosylated and non glycosylated G-CSF in healthy volunteers - a comparative study. *Eur J Haematol* 1997;**59**:177-83.

Nota 31

Classe A, limitatamente alla seguente indicazione:

- tosse persistente non produttiva nelle gravi pneumopatie croniche e nelle neoplasie polmonari primitive o secondarie.

Principi attivi :

Destrometorfano (*); Diidrocodeina (*); Dimemorfanone (*); Levodropropizina.

(*): I medicinali a base di destrometorfano, diidrocodeina, dimemorfanone, saranno riclassificati in classe A con nota 31 entro il 1° giugno 2001, ai sensi dell'art.2 comma 6 del Decreto di cui il presente Allegato è parte integrante.

Nota 32

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni:

Interferone alfa-2a e alfa-2b ricombinanti:

- epatite cronica B HBV-DNA-positiva e HbeAg-positiva, con ipertransaminasemia; epatite cronica B-Delta (monoterapia). In combinazione con ribavirina o in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina: epatite cronica C, con ipertransaminasemia, in pazienti mai trattati in precedenza con interferoni o trattati con risposta post-trattamento e successiva recidiva: leucemia a cellule capellute; leucemia mieloide cronica; sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS o ad altre condizioni cliniche di immunodepressione; linfoma non-Hodgkin follicolare; melanoma maligno.

Interferone alfa-2a ricombinante:

- anche carcinoma renale avanzato; linfoma cutaneo a cellule T.

Interferone alfa-2b ricombinante:

- anche mieloma multiplo; tumore carcinoide.

Interferone n-1 linfoblastoide:

- epatite cronica B HBV-DNA-positiva e HbeAg-positiva con ipertransaminasemia; epatite cronica C con ipertransaminasemia, in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina; epatite cronica B-Delta (monoterapia); leucemia mieloide cronica.

Interferone alfa naturale alfa-n3 (leucocitario):

- in presenza di fenomeni di documentata intolleranza ad altri interferoni, limitatamente alle indicazioni: epatite cronica B e B-Delta; in combinazione con ribavirina o in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina: epatite cronica C, con ipertransaminasemia, in pazienti mai trattati in precedenza con interferoni o trattati con risposta post-trattamento e successiva recidiva; leucemia a cellule capellute; leucemia mieloide cronica, mieloma multiplo; linfoma non-Hodgkin, micosi fungoide, sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS o ad altre condizioni cliniche di immunodepressione; carcinoma renale, melanoma maligno.

Interferone alfacon-1:

- in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina: nell'epatite cronica C, con ipertransaminasemia, in pazienti mai trattati in precedenza con interferoni o trattati con risposta post-trattamento e successiva recidiva.

Interferone beta:

- in pazienti già in trattamento per le indicazioni: epatite cronica B, C e D.

La prescrizione è consentita solo su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.

Il Registro USL è abolito.

Motivazioni e criteri applicativi

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

- Epatite cronica B

Nel 30-50% dei pazienti con epatite cronica B HbeAg-positiva il trattamento con IFN per 6 mesi determina una risposta terapeutica efficace (normalizzazione di ALT, negativizzazione di HbeAg e di HBV-DNA; successivamente si verifica in molti di essi la negativizzazione di HbsAg; la risposta virologica è in genere duratura, ed è seguita nel tempo da attenuazione, fino alla scomparsa dei reperti istologici di epatite cronica); più basse sono le percentuali di risposta nei bambini (1-3). Gli IFN non sono altrettanto efficaci nell'epatite cronica B con replicazione attiva da virus mutante, che ha perso la capacità di produrre HbeAg (HBV-DNA-positivi, ma HbeAg-negativi). Questi pazienti (che in Italia sono attualmente circa il 90% dei pazienti con epatite cronica B) hanno una risposta terapeutica agli IFN meno frequente di quelli HbeAg-positivi, richiedono dosaggi più elevati e pertanto spesso non tollerati e, soprattutto, tendono a riattivare la malattia dopo sospensione (3,4). L'uso dell'IFN non è indicato nei soggetti con transaminasi normali, che peraltro sono in larghissima maggioranza HBV-DNA-negativi.

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

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

- Epatite cronica C

E' questa l'epatite di gran lunga più frequente in Italia. Le percentuali di risposta agli IFN in corso di monoterapia (negativizzazione di HCV-RNA, normalizzazione di ALT) si aggirano attorno al 20-50%; tuttavia l'epatite si riattiva entro qualche mese dalla fine del trattamento in circa la metà dei *responders*; le percentuali di risposta sostenuta non superano il 15% (5). Come per l'epatite B, la risposta sostenuta è seguita nel tempo da attenuazione o scomparsa dei reperti istologici di epatite (6,7). Percentuali più elevate di risposta terapeutica sostenuta sono state ottenute con la combinazione interferone-ribavirina. Risposta terapeutica sostenuta è stata ottenuta in circa il 30-45% dei pazienti, sia *naïf* (cioè mai trattati in precedenza con IFN in monoterapia) che *relapsers* (cioè con risposta a un precedente trattamento con IFN in monoterapia seguita da riattivazione); i pazienti che non hanno risposto all'IFN in monoterapia solitamente non rispondono neppure alla terapia di combinazione, che pertanto non è indicata in questi pazienti (8). La combinazione interferone-ribavirina tuttavia associa gli eventi avversi dei due medicinali (per la ribavirina una costante, più o meno marcata, anemia), che non sono trascurabili; inoltre, la sua efficacia è stata valutata solo in sperimentazioni controllate e randomizzate che, in generale, per la selezione dei pazienti e l'attenzione con cui sono seguiti, tendono a dare valutazioni "ottimistiche" rispetto all'esperienza post-commercializzazione molto più larga. Sono questi i motivi che hanno indotto l'autorità sanitaria ad autorizzare l'impiego della terapia di combinazione interferone-ribavirina e la rimborsabilità anche della ribavirina in un regime che ne consenta una valutazione allargata [lo studio IMPROVE, coordinato dall'Istituto superiore di Sanità, (9)]. Non c'è indicazione all'uso di interferone, in monoterapia o in combinazione, nei pazienti con transaminasi normali.

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

Nell'epatite cronica C, è stata attribuita all'IFN alfa-n3, anche in dosi elevate, una minor incidenza di effetti indesiderati rispetto agli altri IFN. Questo vantaggio, segnalato in piccoli studi non controllati, non sembra confermato da un trial controllato e randomizzato di confronto fra dosi diverse di IFN alfa-n3 leucocitario, che riporta percentuali di sospensione per intolleranza, 5% con 5 MU e 21% con 10 MU tre volte la settimana (10), non inferiori a quelle registrate nei trial di altri interferoni (11). Si ricorda che non può essere considerata fenomeno di intolleranza la reazione febbrile simil-influenzale che segue la somministrazione delle prime dosi di interferone, la quale è facilmente dominata dal paracetamolo e non si ripete con il proseguimento del trattamento. Si segnala, infine, che l'interferone alfa naturale leucocitario n3 ha un costo più elevato degli altri interferoni, in assenza di chiare evidenze di un qualsiasi vantaggio terapeutico.

L'interferone alfacon-1 (*Consensus Interferon*) è un interferone sintetico, ricombinante, costruito con sequenze di aminoacidi della famiglia degli alfa interferoni. Ha un profilo di efficacia e di effetti avversi non differente da quello di altri interferoni, ben documentato da trial randomizzati (12).

Le sperimentazioni cliniche finora pubblicate non hanno fornito prove convincenti di efficacia dell'interferone beta nelle epatiti virali croniche. Sono in corso altre sperimentazioni con dosaggi e regimi diversi di somministrazione. Pertanto l'instaurazione ex-novo di un trattamento con interferone beta non può essere autorizzata. Si fa rilevare che le epatiti croniche virali non sono incluse fra le indicazioni dell'interferone beta nel *British National Formulary* del settembre 2000 né nell'*American Hospital Formulary Service* 2000.

Bibliografia

1. Lau DTY et al. Long term follow up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1997;**113**:1660-7.
2. Niederau C et al. Long term follow up of HbeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;**334**:1422-7.
3. Rizzetto M. Therapy of chronic viral hepatitis: a critical review. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;**31**:781-93.

4. Almasio P et al. Hepatitis B: prognosis and treatment. In: McDonald JWD et al, Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology, eds. London: BMJ Books, 1999:305-19.
5. Cammà C et al. Chronic hepatitis C and Interferon Alpha: Conventional and cumulative meta-analyses of randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1999;**94**:581-95.
6. Marcellin P et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV-RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alfa therapy. *Ann Intern Med* 1997;**127**:875-81.
7. Reichard O et al. Long-term follow up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to alpha-interferon. *J Hepatol* 1999;**30**:783-7.
8. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris 26-28 February 1999. *J Hepatol* 1999;**30**:956-61.
9. Allegato al D.M. 19 novembre 1999 "Modalità di impiego di specialità a base di ribavirina". GU n.283 del 2 dicembre 1999.
10. Keeffe EB et al. Therapy of hepatitis C: Consensus interferon trial. *Hepatology* 1997;**26**(Suppl 1):S101-7.
11. Simon MD et al. Treatment of chronic hepatitis C with interferon alfa-n3: a multicenter, randomized, open-label trial. *Hepatology* 1997;**25**:445-8.
12. Poynard T et al. Meta-analysis of interferon randomized trial in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology* 1996;**24**:778-89.

Nota 32 bis

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni:

- epatite cronica B HBV-DNA-positiva ma HbeAg-negativa, con malattia evolutiva o scompensata, o con prospettiva di trapianto entro 6-12 mesi. Da non prolungare oltre 18 mesi;
- epatite cronica B HBV-DNA-positiva e HbeAg-positiva con cirrosi scompensata con prospettiva di trapianto entro 6-12 mesi, o in forme gravi ed evolutive, per periodi di trattamento non superiori a 12-18 mesi;
- in soggetti sottoposti a trapianto di fegato per epatite cronica B, HBV-DNA positivi prima del trapianto, per il trattamento o la prevenzione della recidiva dell'epatite.

Principio attivo: Lamivudina.

La prescrizione è consentita solo su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.

Motivazioni e criteri applicativi

A differenza degli interferoni la lamivudina è efficace sia nell'epatite B HbeAg-positiva che in quella HbeAg-negativa (1,2). Il suo effetto consiste nel reprimere la viremia e nel controllare ALT in circa il 40-60% dei casi. L'effetto è tuttavia transitorio: la viremia si riattiva il livello delle ALT si eleva nuovamente nel 90% dei pazienti entro 6 mesi dopo la sospensione del trattamento (3).

Un problema non risolto riguarda la durata del trattamento. Infatti, il trattamento prolungato espone alla selezione di mutanti dell'HBV resistente al farmaco; la percentuale di pazienti in remissione raggiunge il massimo di oltre il 90% dopo un anno di trattamento, ma si riduce a circa il 50% attorno al secondo anno, talvolta con riesacerbazioni severe nonostante il mantenimento della terapia (4,5).

D'altra parte, la sospensione della terapia nei soggetti in remissione espone al rischio di riesacerbazioni, osservate nel 15-20% dei casi, in un terzo dei quali con epatite clinicamente grave (6). Queste osservazioni suggeriscono di limitare l'uso della lamivudina ai pazienti con forme gravi di epatite con o senza cirrosi o con cirrosi HBV-DNA-positive in fase pre-trapianto.

La lamivudina ha infatti importanti indicazioni pre- e post-trapianto. Usata prima del trapianto, il farmaco sopprime la replicazione virale e negativizza la viremia, riducendo la probabilità di recidiva post-trapianto (7); nel post-trapianto, ha un ruolo sia per la prevenzione che per il trattamento della recidiva (8).

Per la prevenzione, la lamivudina è stata usata con vantaggio sia da sola (9) che in combinazione con dosi ridotte di immunoglobuline anti-HBV (10).

In uno studio preliminare la lamivudina si è rivelata del tutto inefficace nell'epatite cronica delta (11).

Bibliografia

1. Rizzetto M. Therapy of chronic viral hepatitis: a critical review. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;**31**:781-93.
2. Tassopoulos NC et al. Efficacy of lamivudine in patients with HbeAg-negative/HBVDNA positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;**29**:889-96.
3. Almasio P et al. Hepatitis B: prognosis and treatment. In: McDonald JWD et al, eds. Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology. London: BMJ Books, 1999:305-19.
4. Liaw YF et al. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during Lamivudine therapy. *Hepatology* 1999;**30**:567-72.
5. Hadziyannis SJ et al. Efficacy of long-term Lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e -Antigen negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;**32**:847-51.
6. Honkoop P et al. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy. *Hepatology* 2000;**32**:635-9.
7. Grellier L et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet* 1996;**348**:1212-5.
8. Perrillo R et al. Multicenter study of Lamivudine therapy for hepatitis B after transplantation. *Hepatology* 1999;**29**:1581-6.
9. Mutimer DJ et al. Lamivudine without HBIG for prevention of graft infection by hepatitis B; long term follow up. *Hepatology* 1999;**30**:301.
10. Angus PW et al. Combination low dose Hepatitis B Immune Globulin (HBIG) and Lamivudine therapy provides effective prophylaxis against post transplant hepatitis B. *Hepatology* 1999;**30**:301.
11. Lau DTY et al. Lamivudine for chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1999;**30**:546-9.

Nota 33

La nota è abolita in quanto integrata nella nuova nota 32.

Nota 36

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni:

- ipogonadismi maschili primitivi e secondari;
- pubertà ritardata.

Principi attivi:

Fluossimesterone; Metiltestosterone; Testosterone; altri esteri del Testosterone (*).

La prescrizione è consentita solo su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.

(*): I medicinali a base di esteri del testosterone, non ancora rimborsati dal SSN e utilizzabili per via orale e/o parenterale, saranno riclassificati in classe A con nota 36 entro il 1° giugno 2001, ai sensi dell'art.2 comma 7 del Decreto di cui il presente Allegato è parte integrante.

Nota 37

La nota è abolita e trasformata in un elenco di farmaci per i quali è prevista la possibilità di distribuzione diretta anche da parte delle strutture pubbliche.

Nota 39

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni:

Eta' evolutiva

- bassa statura da deficit di GH;
- sindrome di Turner citogeneticamente dimostrata;
- deficit staturale nell'insufficienza renale cronica;
- sindrome di Prader Willi in soggetti prepuberi.

In eta' pediatrica la carenza di ormone della crescita (GH) deve essere documentata da:

- a) dati auxologici (statura, velocità di crescita, età ossea, target genetico);
- b) dati laboratoristici (valori di IGF-1; picchi massimi di GH dopo uno o più test di stimolo diversi; secrezione spontanea di GH) da riportare in triplice copia sulla scheda epidemiologica da inviare alla USL di provenienza, alla Regione e all'Istituto Superiore di Sanità.

Età adulta

- soggetti con livelli di GH allo stimolo con ipoglicemia insulinica $<3\mu\text{g/L}$ o, in presenza di controindicazioni al test di ipoglicemia insulinica, con picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi, per:
 - a) ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni);
 - b) ipopituitarismo idiopatico, post traumatico, da neoplasie sellari e parasellari.

I livelli di GH vanno riportati nel Registro USL.

Principio attivo (secondo le indicazioni autorizzate - vedi scheda tecnica):

Somatropina.

La prescrizione è consentita solo su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.

Registro USL.

Motivazioni e criteri applicativi

Eta' evolutiva

Il trattamento con l'ormone va effettuato in bambini con bassa statura e/o bassa velocità di crescita determinati da deficit di GH: la carenza di GH può essere quantitativa, determinata da cause ipofisarie e/o ipotalamiche, ma anche qualitativa, determinata da inattività biologica dell'ormone. Il deficit di GH deve essere dimostrato:

a) deficit a patogenesi ipofisaria: mancata risposta di GH a due test provocativi classici (picco di GH ripetutamente inferiore a 10 µg/L) oppure a un test massimale con GHRH + arginina o piridostigmina (picco di GH inferiore a 20 µg/L);
b) deficit a patogenesi ipotalamica: secrezione spontanea media di GH nelle 24 ore, o quantomeno nelle 12 ore notturne, inferiore a 3 µg/L anche in presenza di normale risposta ai test provocativi;

c) deficit dell'attività biologica: bassi livelli di IGF-I normoresponsivi al test di generazione somatomedica in pazienti con normale secrezione somatotropa spontanea e stimolata.

Il trattamento con GH biosintetico deve protrarsi in tutti i bambini fino al raggiungimento della statura definitiva al termine dell'epoca puberale.

Il trattamento deve essere proseguito in età adulta in quei casi in cui sia confermata l'esistenza di un severo deficit di GH secondo i criteri applicabili in età adulta.

Il trattamento non va effettuato in bambini con bassa statura costituzionale o familiare in cui non siano state chiaramente documentate le alterazioni sopra specificate. Per una sorveglianza epidemiologica delle prescrizioni è opportuno che le Autorità Sanitarie preposte tengano presente che la prevalenza dell'ipostaturalismo da deficit di GH è dell'ordine di 1/4.000 abitanti.

Età adulta

Soggetti adulti con deficit di GH presentano un abbassamento della qualità di vita, una riduzione della forza muscolare, un aumento dell'adipe viscerale che, insieme ad un aumento del colesterolo circolante, costituisce un fattore di rischio per complicanze cardiovascolari. In particolare è stato dimostrato un chiaro aumento dei processi di aterosclerosi con netto incremento della mortalità da cause cardiovascolari.

Il trattamento sostitutivo con GH biosintetico va comunque riservato solo ai rari casi nei quali vi sia un severo deficit di GH, dimostrato da un picco di risposta inferiore a 3 µg/L dopo ipoglicemia insulinica, oppure, in presenza di controindicazioni al test dell'ipoglicemia (cardiopatie, patologia del SNC, età avanzata), a seguito di un picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi utilizzati con limiti di normalità appropriati alla loro potenza.

Il test con GHRH + arginina viene ad oggi ritenuto l'alternativa di prima scelta e, dopo questo stimolo, un severo deficit di GH è dimostrato da un picco dei livelli circolanti di GH inferiore a 9 µg/L.

Il rigoroso rispetto di tali criteri esclude la possibilità di un uso improprio o eccessivo del farmaco.

Bibliografia

1. Guidelines for the use of growth hormone in children with short stature. A report by the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *J Pediatr* 1995;**127**:857-67.
2. Saggese G et al. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. Ten years after the availability of recombinant human Growth Hormone Workshop held in Pisa, Italy, 27-28 March 1998. *Horm Res* 1998;**50**:320-40.
3. Zadik Z et al. The definition of a spontaneous Growth Hormone (GH) peak: studies in normally growing and GH-deficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;**74**:801-5.
4. AACE clinical practice guidelines for growth hormone use in adults and children. *Endocrine Practice* 1998;**48**.
5. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;**83**:379-81.
6. Hoffman DM et al. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994;**344**:482-3.
7. Lissett CA et al. How many tests are required to diagnose growth hormone (GH) deficiency in adults. *Clin Endocrinol* 1999;**51**:551-7.

Nota 40

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni:

- acromegalia;
- tumori neuroendocrini.

Principi attivi:

Lanreotide; Octreotide.

La prescrizione è consentita solo su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.

Il Registro USL è abolito.

Motivazioni e criteri applicativi

La somatostatina e i suoi analoghi, -octreotide e lanreotide- inibiscono la secrezione del 'growth-hormone' (GH) nel 90% dei pazienti affetti da acromegalia, nei quali persista un innalzamento del GH dopo terapia chirurgica, dopo radioterapia o in cui non sussista un'indicazione chirurgica. Tale azione si concretizza in un miglioramento della sintomatologia. Non vi sono al momento dati da studi randomizzati che ne consiglino l'utilizzo in prima linea in alternativa ai trattamenti locoregionali (1,2). Questi farmaci inoltre, poiché agiscono riducendo la secrezione ormonale, risultano efficaci nel controllo dei sintomi delle sindromi dovute ai peptidi prodotti da tumori neuroendocrini, con conseguente miglioramento della qualità di vita dei pazienti (3,4). Il controllo dei sintomi si può ottenere nel 70-90% dei pazienti con tumore carcinomatoide metastatico e nel 50-

85% degli affetti da neoplasie neuroendocrine insulari. Modesto risulta l'impatto sull'inibizione della crescita tumorale. Relativamente alle dosi da utilizzare, a seconda delle varie indicazioni, si rimanda alle schede tecniche dei vari preparati.

Bibliografia

1. Newman CB. Medical management of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;**28**:171-90.
 2. Steward PM. Current therapy for acromegaly. *Trends Endocrinol Metab* 2000;**11**:128-132.
 3. Lamberts S et al. Octreotide. *N Engl J Med* 1996;**334**:246-54.
 4. Tomasetti P et al. Slow-release Lanreotide treatment in endocrine gastrointestinal tumors. *Am J Gastroenterology* 1998;**93**:1468-71.
-

Nota 41

Classe A, limitatamente alla seguente indicazione:

- morbo di Paget.

Principi attivi, limitatamente alle confezioni in fiale:

Calcitonina sintetica di salmone, Calcitonina sintetica umana, Elcatonina sintetica di anguilla.

Il Registro USL è abolito.

Motivazioni e criteri applicativi

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

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

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

Bibliografia

1. Sexton PM et al. Calcitonin. *Curr Med Chem* 1999;**6**:1067-93.
 2. Gruber HE et al. Osteoblast numbers after calcitonin therapy: a retrospective study of paired biopsies obtained during longterm calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2000;**66**:29-34.
 3. Mincey BA et al. Prevention and treatment of osteoporosis in women with breast cancer. *Mayo Clin Proc* 2000;**75**:821-9.
 4. Downs R W Jr et al. Comparison of alendronate and intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;**85**:1783-8.
 5. Cranney A et al. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000;**4**.
 6. Muff R et al. Formation of neutralizing antibodies during intranasal synthetic salmon calcitonin treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1991;**1**:72-5.
-

Nota 42

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni:

- morbo di Paget

Principio attivo: Acido etidronico.

- lesioni osteolitiche da metastasi ossee e da mieloma multiplo

Principio attivo: Acido clodronico.

Il Registro USL è abolito.

Motivazioni e criteri applicativi

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

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

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

Bibliografia

1. Kyle R. The role of bisphosphonates in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 2000;**132**:734.
 2. Diel IJ et coll. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998;**339**:357.
 3. Mundy Gr et al. Bisphosphonates as anticancer drugs. *N Engl J Med* 1998;**339**:398.
 4. Cranney A et al. Etidronate for treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000;**2**.
 5. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis. Scientific Advisory Board Osteoporosis Society of Canada. *CMAJ* 1996;**155**:1113.
-

Nota 48

Classe A, limitatamente ai seguenti periodi di trattamento e alle seguenti indicazioni:

- durata di trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane): ulcera duodenale o gastrica positive per *Helicobacter pylori*; per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione; ulcera duodenale o gastrica *Helicobacter pylori*-negativa (primo episodio); malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio);

- durata di trattamento prolungata, fino a un anno: sindrome di Zollinger-Ellison; ulcera duodenale o gastrica *Helicobacter pylori*-negativa recidivante; malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante).

Principi attivi (secondo le indicazioni autorizzate – vedi scheda tecnica):

Cimetidina; Famotidina; Lansoprazolo; Nizatidina; Omeprazolo; Pantoprazolo; Rabeprazolo; Ranitidina; Roxatidina.

Motivazioni e criteri applicativi

L'ulcera duodenale è associata a infezione da *Helicobacter pylori* (Hp) nel 90-95% dei casi e l'ulcera gastrica nel 75-85%. E' stato dimostrato da numerosi trial randomizzati e da meta-analisi che l'eradicazione dell'infezione previene le recidive dell'ulcera, riducendole al 5-10% o meno.

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

Il trattamento eradicante invece non migliora la sintomatologia della dispepsia non ulcerosa. Dopo gli iniziali risultati contrastanti, infatti, almeno quattro trial pubblicati negli ultimi due anni hanno dato risultati concordanti che dimostrano l'inefficacia della terapia eradicante.

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

Non ci sono prove convincenti di efficacia del trattamento eradicante nella dispepsia non ulcerosa (3).

La malattia da reflusso gastroesofageo ha tendenza alle recidive, può associarsi a esofagite e può esitare in metaplasia dell'epitelio (esofago di Barrett), a rischio di evoluzione neoplastica. Se la sintomatologia da reflusso è severa e recidivante, nei soggetti oltre i 45 anni, è fortemente raccomandata l'endoscopia. Per il trattamento della malattia da reflusso, particolarmente se associata ad esofagite (4), i farmaci più efficaci sono gli inibitori di pompa protonica (5,6). Si segnala che nei soggetti Hp-positivi la malattia da reflusso gastroesofageo e l'esofagite possono essere aggravate dall'eradicazione dell'infezione, che è pertanto controindicata (7,8).

Per l'impiego degli antisecretori nel danno gastroduodenale da FANS si rimanda alla nota 1.

Bibliografia

1. De Boer WA, Tytgat GNJ. Regular review. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2000;**320**:31-4.
 2. Peterson WL et al. *Helicobacter pylori* related disease. Guidelines for testing and treatment. *Arch Intern Med* 2000;**160**:1285-91.
 3. Danesh J, Pounder RE. Eradication of *Helicobacter pylori* and non ulcer dyspepsia. *Lancet* 2000;**355**:766-7.
 4. Baldi F et al. Guidelines for the diagnostic and therapeutic management of patients with gastroesophageal reflux disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;**30**:107-12.
 5. Moss SF et al. Consensus statement for management of gastroesophageal reflux disease: result of a Workshop meeting at Yale University School of Medicine, Dept of Surgery, Nov 16 et 17, 1997. *J Clin Gastroenterol* 1998;**27**:6-12.
 6. Katzka D. Gastro-esophageal reflux disease. In: Godlee F, 3° eds. *Clinical Evidence*. London: BMJ Publ Group, 2000:225-35.
 7. Labenz J et al. Curing *Helicobacter Pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997;**112**:1442-7.
 8. Blaser MJ. In a world of black and white, *Helicobacter pylori* is gray. *Ann Intern Med* 1999;**130**:695-7.
-

Nota 48 bis

Classe A, limitatamente alla seguente indicazione:

- trattamento per 2-4 settimane dell'ulcera peptica *Helicobacter pylori* positiva in associazione con altri farmaci eradicanti.

Principio attivo: Ranitidina bismuto citrato.

Motivazioni e criteri applicativi

La ranitidina-bismuto citrato associa l'effetto antisecretorio dell'H2-antagonista con quello antibatterico nei confronti dell'*Helicobacter pylori* (Hp) del bismuto, non sufficiente da solo per l'eradicazione. La sua efficacia nell'ulcera peptica Hp-positiva è ben documentata. La tollerabilità è generalmente eccellente. Colora le feci in nero, e questo può suscitare allarme se falsamente interpretato come melena. E' controindicato nei soggetti con ridotta clearance renale (>25 ml/min),

valore non infrequente negli anziani, nei quali va perciò somministrato con cautela. Nell'impiegare il farmaco bisogna tener presente che esso:

- non è efficace da solo per il doppio obiettivo di guarigione dell'ulcera e di eradicazione dell'Hp, finalità che richiede l'associazione con uno o due antibiotici;
- non è indicato nelle dispepsie, nel reflusso gastroesofageo e nelle rare ulcere Hp-negative, condizioni nelle quali non c'è ragione di somministrazione di bismuto;
- non deve essere usato per trattamenti prolungati oltre le 8 settimane. Una recente nota della *European Medicines Evaluation Agency* (EMA) raccomanda di non superare due cicli di 8 settimane in un anno.

Nota 49

La nota è abolita ed i medicinali in essa previsti sono riclassificati in classe C.

Nota 50

La nota è abolita.

Nota 51

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni:

- Carcinoma della prostata

Principio attivo: Buserelina

Specialità: Suprefact Nasale 1 fl. 10 mg/dose; Suprefact Sc 1 fl. 5,5 ml 1,05 mg; Suprefact Depot Sc 1 Sir. 6,6 mg; Suprefact Depot Tre Mesi Sc 1 Sir. 9,9 mg.

Principio attivo: Triptorelina

Specialità: Decapeptyl im 1 fl. 3,75 mg+f; Decapeptyl Lp im 1fl. 11,25 mg.

Principio attivo: Goserelina

Specialità: Zoladex "3,6" sc 1 Sir. Depot 3,6 mg; Zoladex "10.8" sc 1 Sir. Depot 10,8 mg.

Principio attivo: Leuprorelina

Specialità: Enantone "3,75" 1 fl. 3,75 mg; Enantone "11,25" 1 fl. 11,25 mg.

- Carcinoma della mammella

Principio attivo: Triptorelina

Specialità: Decapeptyl im 1 fl. 3,75 mg+f; Decapeptyl Lp im 1 fl. 11,25 mg.

Principio attivo: Goserelina

Specialità: Zoladex "3,6" sc 1 Sir. Depot 3,6 mg.

Principio attivo: Leuprorelina

Specialità: Enantone "3,75" 1 fl. 3,75 mg; Enantone "11,25" 1 fl. 11,25 mg.

- Endometriosi

Principio attivo: Triptorelina

Specialità: Decapeptyl im 1 fl. 3,75 mg+f; Decapeptyl Lp im 1fl. 11,25 mg.

Principio attivo: Goserelina

Specialità: Zoladex "3,6" sc 1 Sir. Depot 3,6 mg; "Zoladex "10.8" sc 1 Sir. Depot 10.8 mg".

Principio attivo: Leuprorelina

Specialità: Enantone "3,75" 1 fl. 3,75 mg; Enantone "11,25" 1 fl. 11,25 mg.

- Fibromi uterini non operabili

Principio attivo: Triptorelina

Specialità: Decapeptyl im 1 fl. 3,75 mg+f; Decapeptyl Lp im 1 fl. 11,25 mg.

Principio attivo: Goserelina

Specialità: Zoladex "3,6" sc 1 Sir. Depot 3,6 mg; "Zoladex "10.8" sc 1 Sir. Depot 10.8 mg".

Principio attivo: Leuprorelina

Specialità: Enantone "3,75" 1 fl. 3,75 mg; Enantone "11,25" 1 fl. 11,25 mg.

- Pubertà precoce

Principio attivo: Triptorelina

Specialità: Decapeptyl im 1 fl. 3,75 mg+f.

Principio attivo: Leuprorelina

Specialità: Enantone "3,75" 1 fl. 3,75 mg.

- Trattamento prechirurgico
 - durata di 3 mesi: per gli interventi di miomectomia e isterectomia nella paziente metrorragica;
 - durata di un mese: per gli interventi di ablazione endometriale e di resezione di setti endouterini per via isteroscopica.
- Principio attivo: Triptorelina
- Specialità: Decapeptyl im 1 fl. 3,75 mg+f.
- Principio attivo: Goserelina
- Specialità: Zoladex "3,6" sc 1 Sir. Depot 3,6 mg.
- Principio attivo: Leuprorelina
- Specialità: Enantone "3,75" 1 fl. 3,75 mg.

La prescrizione è consentita solo su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.

Il Registro USL è abolito.

Motivazioni e criteri applicativi

Struttura: analoghi dello LHRH.

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

Indicazioni:

Ca. prostatico: L'uso clinico di questi principi attivi è soprattutto connesso all'inibizione della steroidogenesi da essi indotta. La leuprorelina in uno studio randomizzato ha mostrato gli stessi risultati del DES in pazienti metastatici (2). La goserelina in diversi trial clinici controllati è risultato efficace quanto l'orchiectomia (3,4). La stessa evidenza si ha anche per la triptorelina (5), la buserelina (6) e la leuprorelina (7). Pare inoltre che le reline possano agire non solo sulle neoplasie androgeno-dipendenti, ma anche su quelle androgeno-indipendenti a causa di una verosimile interferenza con l'attività stimolante sul *epidermal growth factor* (8). In genere, nella malattia avanzata, entro i primi 3 mesi di trattamento, le risposte obiettive si aggirano intorno al 50%; un ulteriore 25% mostra una stabilità di malattia, mentre il restante 25% progredisce (9).

Ca. mammario: L'uso clinico di questi principi attivi è soprattutto connesso all'inibizione della steroidogenesi da essi indotta. Nelle pazienti in premenopausa e perimenopausa portano ad uno stato menopausale alterando i livelli ovarici di estradiolo, LH e FSH (10,11). Nella malattia metastatica le risposte obiettive si aggirano intorno al 37-45% (10-12). Un recente trial clinico randomizzato ha evidenziato un *overall survival* in donne con metastasi simile a quella dell'ovariectomia (10). La positività per i recettori per gli estrogeni (RE+) è predittiva di risposta (10,13,14). Tuttavia, vista la possibile interferenza con il fattore di crescita *epidermal growth factor*, non può essere, in teoria, esclusa un'attività RE indipendente. In postmenopausa i risultati sono meno soddisfacenti con risposte obiettive dell'11% in pazienti RE+ (15).

Pubertà precoce: Il limite inferiore di età per l'inizio della pubertà, ancorché non semplice da definire, può essere stabilito a 7 (7-13 anni) anni per le femmine e a 9 (9-13,5 anni) anni per i maschi (16). Solo la pubertà precoce di origine centrale (pubertà precoce vera o LHRH dipendente) risponde al trattamento con analoghi stabili del LHRH naturale (1). L'uso di analoghi del LHRH è stato raccomandato da un comitato di approvazione della FDA (17). I benefici della terapia per la pubertà precoce includono una completa cessazione del ciclo mestruale nelle ragazze, l'interruzione o un netto rallentamento della maturazione dei caratteri sessuali secondari, il restaurarsi di comportamenti adeguati all'età anagrafica, la prevenzione della maturazione scheletrica precoce; quest'ultimo effetto previene anche la riduzione della statura in età adulta (17,18).

Endometriosi: La terapia con reline dell'endometriosi è di elevata efficacia. Scompaiono i dolori, si ha una rapida involuzione degli impianti nell'endometrio ed aumentano le probabilità di successo del trattamento dell'infertilità (19,20).

Trattamento prechirurgico: il trattamento per tre mesi con reline di pazienti metrorragiche, in preparazione ad interventi chirurgici sull'utero, porta ad una netta riduzione delle formazioni fibroidi uterine ed aumenta il successo di interventi di tipo conservativo che consentono di preservare la fertilità in donne giovani (21).

Bibliografia

1. Conn PM, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Ann Rev Med* 1994;**45**:391-405.
2. The Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1984;**311**:1281-6.
3. Vogelzang NJ et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. *Urology* 1995;**46**:220-6.
4. Kaisari AV et al. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostate cancer. *Br J Urol* 1991;**67**:502-8.
5. Parmar H et al. Orchiectomy versus longacting DTrp6LHRH in advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 1987;**59**:248-54.
6. Sylvester RJ et al. The importance of prognostic factors in the interpretation of two EORTC metastatic prostate cancer trial. European organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. *Eur Urol* 1998;**33**:134-43.
7. Kienle E, Lubben G. Efficacy and safety of leuprorelin acetate depot for prostate cancer. The Gemen Leuprorelin Study Group. *Urol Int* 1996;**56**(Suppl 1):S23-30.
8. Montagnani Marelli M. Effects of LHRH agonists on the growth of human prostatic tumor cells: "in vitro" and "in vivo" studies. *Arch Ital Urol Androl* 1997;**69**:257-63.
9. Robustelli della Cuna FS, Robustelli della Cuna G. Ormoni antitumorali. In: Bonadonna G, Robustelli della Cuna G. *Medicina Oncologica*. 6° ed. 1999:633-58.

10. Taylor CW et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1998;**16**:994-9.
11. Jonat W. Luteinizing hormone-releasing hormone analogues – the rationale for adjuvant use in premenopausal women with early breast cancer. *Br J Cancer* 1998;**78**(Suppl 4):5-8.
12. Harvey HA et al. Medical castration produced by the GnRH leuprolide to treat metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1985;**3**:1068-72.
13. Marini L et al. Direct antiproliferative effect of triptorelin on human breast cancer cells. *Anticancer Res* 1994;**14**:1881-5.
14. Garcia-Giralt E et al. Phase II trial of decapeptyl (D-TRP-6), a potent luteinizing hormone-releasing hormone analogue in untreated advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1996;**19**:455-8.
15. Saphner T et al. Phase II study of goserelin for patients with postmenopausal metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1993;**11**:1529-35.
16. Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Wilson JD et al eds. *Williams textbook of endocrinology*. 9th ed. W. B. Saunders Company, 1998:1509-625.
17. Boepple PA et al. Use of a potent, longacting agonist of gonadotropin releasing hormone (GnRH) in the treatment of precocious puberty. *Endocr Rev* 1986;**7**:24-33.
18. Boepple PA et al. Impact of sex steroids and their suppression of on skeletal growth maturation. *Am J Physiol* 1988;**255E**:559-66.
19. Meldrum DR et al. “Medina oophorectomy” using a long-acting GnRH agonist – a possible new approach to the treatment of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;**54**:1081-3.
20. Cedar MI et al. Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist plus medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1990;**75**:641-5.
21. Maheux R. Treatment of uterine leiomyomata: past, present and future. *Horm Res* 1989;**32**:125-33.

Nota 52

La nota è abolita in quanto integrata nella nuova nota 32.

Nota 53

La nota è abolita ed il principio attivo in essa previsto rimane in classe A senza nota.

Nota 54

La nota è abolita ed i medicinali in essa previsti rimangono in classe A senza nota, eccetto le specialità a base di Diazepam in gocce che vengono riclassificate in classe C.

Nota 55

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni:

- trattamento iniettivo di infezioni moderate e serie delle vie respiratorie, delle vie urinarie, dei tessuti molli, intra-addominali, ostetrico-ginecologiche, ossee e articolari o setticemie.

Principi attivi: Carbenicillina; Cefamandolo; Cefmetazolo; Cefonicid; Cefotetan (*); Cefoxitina (*); Ceftezolo; Cefurossima; Mezlocillina; Piperacillina; Piperacillina + Tazobactam; Ticarcillina + Ac. Clavulanico.

- trattamento iniettivo delle infezioni causate da microrganismi resistenti ai più comuni antibiotici particolarmente nei pazienti defedati o immunocompromessi.

Principi attivi: Carbenicillina; Cefepime; Cefodizima, Cefoperazone; Cefotaxima; Ceftazidima; Ceftizoxima; Ceftriaxone; Mezlocillina; Piperacillina; Piperacillina + Tazobactam; Ticarcillina + Ac. Clavulanico.

(*): I medicinali a base di cefotetan e cefoxitina, nelle formulazioni somministrabili per via intramuscolare, saranno riclassificate in classe A con nota 55 entro il 1° giugno 2001, ai sensi dell'art.2 comma 5 del Decreto di cui il presente Allegato è parte integrante.

Motivazioni e criteri applicativi

Gli antimicrobici compresi nella presente nota sono rappresentati da beta-lattamine iniettabili, di cui due carbossipenicilline (carbenicillina –storica- e ticarcillina) e due ureidopenicilline (mezlocillina, piperacillina), anche in associazione a inibitori di beta-lattamasi (acido clavulanico, tazobactam) e, le rimanenti, cefalosporine iniettabili di II, III e IV generazione.

Tutti si distinguono per uno spettro più o meno esteso nei riguardi dei gram-negativi, conservando tuttavia un'attività contro i gram-positivi talvolta pari (specie le penicilline), sebbene più spesso inferiore a quella delle cefalosporine di I generazione.

Le carbossipenicilline, le ureidopenicilline e le cefalosporine iniettabili di II generazione (cefamandolo, cefmetazolo, cefonicid, cefotetan, cefoxitina, ceftazolidone, cefuroxime) presentano rilevanti analogie di spettro antibatterico e di attività clinica in infezioni, moderate e serie, da germi sensibili. Non presentano attività contro *Pseudomonas spp.*

Le carbossi- e, di più, le ureidopenicilline in associazione con inibitori di beta-lattamasi, le cefalosporine di III generazione (cefoperazone, cefodizima, cefotaxima, ceftazidima, ceftizoxima e ceftriaxone) e di IV (cefepime) dimostrano attività nei riguardi di gram-negativi produttori di beta-lattamasi non, o non sufficientemente, inibiti da carbossi- ed ureidopenicilline non associate ad inibitori di beta-lattamasi e da altre cefalosporine, quali *Pseudomonas*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Providencia*, *B. fragilis* e ceppi di *Hemophilus* e *Neisseria* elaboratori di beta-lattamasi e cefalosporinasi. I suddetti antimicrobici sono a queste altamente stabili mentre sono sensibili a beta-lattamasi, cosiddette a spettro esteso (ESBL), specificatamente elaborate da diverse specie di enterobatteri, soprattutto *Enterobacter* e *Klebsiella*, risultando di regola non gran ché efficaci su specie di questi, nei cui riguardi può risultare più attiva la cefepime (la ceftizoxima ha una buona attività contro *B. fragilis*).

Sono pertanto da usare con cautela nelle infezioni dovute ai microorganismi detti, dato che, per mettere in evidenza la produzione di ESBL, occorrono particolari procedure.

Le cefalosporine di III generazione possono altresì, fatta eccezione per il cefoperazone, essere utili, dato il passaggio della barriera ematoencefalica, nelle meningiti da *H. influenzae*, meningococchi ed *Enterobacteriaceae*, *pneumococchi*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Carbossi e ureidopenicilline in associazione a inibitori delle beta-lattamasi e cefalosporine di III e IV generazione dovrebbero essere riservate al trattamento di infezioni nosocomiali da germi "difficili", multiresistenti e anche per il trattamento empirico tempestivo di sepsi ed altre infezioni gravi, intra ed extraospedaliere. Sono questi, infatti, gli antibiotici meno tossici fra quelli utilizzabili.

Ciò eviterebbe il largo uso attuale delle beta-lattamine iniettive nella pratica corrente, che è improprio per due importanti motivi.

Innanzitutto perché le infezioni extraospedaliere sono suscettibili di un trattamento efficace con agenti a spettro più ristretto per via orale (ad es. infezioni di orecchio, naso e gola, sinusiti, infezioni delle basse vie respiratorie, dei tessuti molli, delle vie urinarie). Fra tali agenti sono numerosi, infatti, quelli battericidi e resistenti alle beta-lattamasi; le loro favorevoli caratteristiche di spettro antibatterico, farmacodinamiche e farmacocinetiche, ben documentate nella letteratura internazionale, li rendono pienamente adatti al trattamento di infezioni anche non banali.

In secondo luogo (ma non meno importante) una generale limitazione dell'uso delle beta-lattamine iniettive avrebbe il grande vantaggio di non espandere ulteriormente la resistenza batterica verso questi agenti, problema che per la sua diffusione e per la gravità delle conseguenze, è oggi particolarmente evidente nella letteratura internazionale e nella preoccupazione degli organismi di sanità pubblica.

Bibliografia

1. Berni C et al. Verso un'impiego più razionale dell'antibioticoterapia. *Toscana Medica* 1998;7-14.
2. Craig WA. Antibiotic kinetics between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995;22:89-96.
3. Craig WA, Ebert SC. Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review. *Scand J Infect Dis* 1990;(Suppl 74):S63-70.
4. Del Favero A. La terapia antibiotica parenterale domiciliare: abusata, sottoutilizzata o male utilizzata? *Informazioni sui farmaci* 1997;21:37-43.
5. Drusano GL. Pharmacology of anti-infective agents. In: Mandell GL et al, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. 1995:225-33.
6. Moellering RC Jr. Principles of anti-infective therapy. In: Mandell GL et al, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. 1995:199-212.
7. Nicolau DP et al. Antibiotic kinetics and dynamics for the clinician. *Med Clin North Am*. 1995;79:477-95.
8. Quintiliani R. Strategies for the cost-effective use of antibiotics. In: Gorbach SL et al, eds. Black Low Infectious Diseases. Saunders, 1992:348-9.
9. Quintiliani R. Pharmaceutical reimbursement policy and physician prescribing patterns. A case study of oral and injectable cephalosporin usage in Italy. *Today's Therapeutic Trends* 1997;14:241-50.

Nota 55 bis

Classe A, per criticità d'uso limitatamente alla seguente indicazione:

- gravi infezioni da microrganismi difficili resistenti ai più comuni antibiotici, particolarmente nei pazienti defedati o immunocompromessi.

Principi attivi:

Amikacina; Gentamicina; Netilmicina; Tobramicina.

Motivazioni e criteri applicativi

Gli aminoglicosidi sono usati contro gravi infezioni (ad es. delle basse vie aeree o delle vie urinarie) da microrganismi gram-negativi difficili, specialmente se resistenti agli antibiotici, e nel sospetto di uno stato setticemico in soggetti defedati o immunocompromessi.

Sono, in tali condizioni, non infrequentemente impiegati in associazione con beta-lattamine (più spesso carbossi- o ureidopenicilline, cefalosporine iniettabili di III e IV generazione) per estenderne l'attività nei riguardi di potenziali gram-positivi patogeni (contro cui gli aminoglicosidi hanno relativamente scarsa attività) e avvantaggiarsi del rilevante sinergismo tra i due tipi di antibiotici.

Sono stati altresì utilizzati (gentamicina) con penicilline o con vancomicina per ottenere attività battericida nel trattamento delle endocarditi enterococciche e ridurre il decorso di quelle da *Streptococcus viridans* o stafilococco.

Il tipo di aminoglicoside e la dose giornaliera vanno scelti sulla base della tipologia dell'infezione e della suscettibilità del microrganismo responsabile. La tossicità è tempo- e concentrazione-dipendente per il rene e l'apparato oto-vestibolare. Il trattamento non dovrebbe superare i 7 giorni e andrebbe seguito con il rilievo delle concentrazioni dell'antibiotico nel siero e con il controllo della funzione renale.

Per tutti gli aminoglicosidi, la criticità d'uso è espressa dalla gravità delle affezioni con essi trattabili, di regola di interesse ospedaliero, da seguire con controllo stretto della loro somministrazione ed adeguate indagini di laboratorio anche per la possibilità di seri effetti sfavorevoli.

Bibliografia

1. AHFS Drug information, American Society of Health – System Pharmacists American Hospital Formulary Service, 2000, Aminoglycosides:62-77.
2. Facts and Comparisons. St. Louis: Walters Kluwer, 2000. Parenteral Aminoglycosides:1319-28.
3. Chambers HF, Sande MA. The aminoglycosides. In: Goodman et Gilman's. The Pharmacological basis of Therapeutics, Hardman JG et al, eds. 9th ed. New York: Mc Graw Hill, 1996:1103-23.
4. Hughes WT. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 1990;**161**:381-5.
5. McCormack JP, Jewesson PJ. A critical reevaluation of the "therapeutic range" of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:320-33.

Nota 56

Classe A, limitatamente al trattamento prescritto in ambito ospedaliero.

Principi attivi: Aztreonam; Imipenem + Cilastatina; Rifabutina; Teicoplanina.

Il Registro USL è abolito.

Motivazioni e criteri applicativi

La nota riguarda antimicrobici potenti di impiego selettivo in determinate affezioni critiche (teicoplanina, rifabutina) a spettro antibatterico limitato ai soli gram negativi "difficili", simile, nei riguardi di questi, alle cefalosporine di III e IV generazione (aztreonam), o vvero (imipenem + cilastatina) da riservare, per potenza di efficacia clinica a vasto raggio, ai casi più delicati, cercando di conservare, con una prescrizione inizialmente ospedaliera confortata da adeguate indagini microbiologiche, la loro pienezza di azione antibatterica evitando il più possibile l'insorgenza di resistenza.

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

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

Bibliografia

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

Nota 57

Classe A, limitatamente alla seguente indicazione:

- prevenzione e trattamento di nausea e vomito causati da chemioterapia emetizzante.

Principi attivi:

Dolasetron; Granisetron; Ondansetron; Tropisetron.

Motivazioni e criteri applicativi

Gli antagonisti dei recettori serotoninergici (5-HT₃) sono indicati nel trattamento della nausea e vomito indotto da chemioterapia. La concomitante somministrazione di desametasone ne migliora l'efficacia proteggendo fino al 90% dei pazienti dalla comparsa di nausea/vomito acuto (entro 24 ore dopo la chemioterapia). L'efficacia si riduce (40-60%) quando il trattamento viene effettuato in pazienti con vomito tardivo (entro 5 giorni dopo chemioterapia) (1).

Il meccanismo d'azione di questi farmaci non è ben chiaro ma è noto che bloccano i recettori specifici presenti nell'area postrema alla base del IV ventricolo e le fibre vagali afferenti nello stomaco e duodeno.

Gli antagonisti dei recettori 5-HT₃ non sono efficaci nel trattamento di nausea e vomito in pazienti con rallentato svuotamento gastrico o dispepsia e non dovrebbero essere usati nel trattamento di pazienti con malattie gastrointestinali e nausea/vomito. L'azione rallentante il tempo di transito intestinale giustifica la comparsa di stipsi che è uno degli effetti

collaterali più frequenti degli antagonisti dei recettori 5-HT₃; altri effetti collaterali in ambito digestivo sono la comparsa di dolore addominale e singhiozzo. Sono inoltre stati descritti cefalea, sensazione di calore e rossore cutaneo, alterazione degli enzimi epatici, affaticamento, oltre che reazioni gravi di ipersensibilità (2).

Bibliografia

1. The Italian Group for antiemetic Research. Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy. *New Engl J Med* 2000;**342**:1554-9.
2. Talley NJ. 5-hydroxytryptamine agonists and antagonists in the modulation of gastrointestinal motility and sensation: clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 1992;**6**:273-89.

Nota 58

L'uso terapeutico dell'ossigeno liquido e gassoso è a carico del SSN. Per la forma liquida la prescrizione a carico del SSN è limitata ai soggetti affetti da insufficienza respiratoria cronica in ossigeno-terapia a lungo termine, accertata secondo le modalità previste dal DMS 329/99 "Regolamento recante norme di individuazione delle malattie croniche e invalidanti".

La dispensazione di ossigeno liquido e gassoso, in qualsiasi volume e per qualunque tipo di patologia, attuata tramite le farmacie aperte al pubblico, deve avvenire senza onorario professionale relativo alla dispensazione.

Nota 59

Classe A, limitatamente alla seguente indicazione:

- encefalopatia porto-sistemica in corso di cirrosi epatica.

Principi attivi:

Lattitolo; Lattulosio.

Il Registro USL è abolito.

Nota 61

La nota è abolita in quanto integrata nella nuova nota 32.

Nota 63

La nota è abolita ed i medicinali in essa previsti rimangono in classe A senza nota.

Nota 65

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni:

- sclerosi multipla relapsing-remitting (recidivante-remittente) nei pazienti con punteggio di invalidità compreso fra 1 e 5,5 all'EDSS di Kurtzke.

Principio attivo: Interferone beta-1a ricombinante.

Specialità: Avonex 4 fl. liof. + 4 sir. solv. + 8 aghi; Rebif 12 sir. 22 mcg 6.000.000 UI; Rebif 12 sir. 44 mcg 12.000.000 UI.

Principio attivo: Interferone beta-1b ricombinante.

Specialità: Betaferon sc 15 fl. 0,25 mg + 15 fl.; Betaferon sc 15 fl. 0,25 mg + 15 sir. uso sc.

Prescrizione e dispensazione riservata ai Centri autorizzati, con compilazione delle schede di cui all'allegato 3 al D.M. 5 febbraio 1996.

- sclerosi multipla secondariamente progressiva -forma clinica caratterizzata da iniziale decorso remittente seguito da progressione con o senza ricadute- nei pazienti con un punteggio di invalidità compreso tra 3 e 6,5 all'EDSS di Kurtzke e almeno 2 ricadute o 1 punto di incremento all'EDSS nei due anni precedenti.

Principio attivo: Interferone beta-1b ricombinante.

Specialità: Betaferon sc 15 fl. 0,25 mg + 15 fl.; Betaferon sc 15 fl. 0,25 mg + 15 sir. uso sc.

Prescrizione e dispensazione riservata ai Centri autorizzati, con compilazione delle schede di cui all'allegato 3 al D.M. 5 febbraio 1996, opportunamente modificate a livello regionale.

Nota 66

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni:

- artropatie su base connettivica;
- osteoartrosi in fase algica o infiammatoria;
- dolore neoplastico lieve o moderato;
- dolore neoplastico severo, in associazione con gli oppiacei;
- attacco acuto di gotta.

Farmaci antinfiammatori (FANS) non selettivi:

Aceclofenac; Acetametacina; Acido mefenamico; Acido niflumico; Acido tiaprofenico; Amtolmetina guacile; Cinnoxamic; Diclofenac; Diclofenac + Misoprostolo; Fentiazac; Flurbiprofene; Furprofene; Ibuprofene; Ibuprofene + arginina; Indometacina; Ketoprofene; Meloxicam; Nabumetone; Naprossene; Nimesulide; Nimesulide beta-ciclodestrina; Oxaprozina; Piroxicam; Piroxicam beta-ciclodestrina; Proglumetacina; Sulindac; Tenoxicam.

Farmaci antinfiammatori inibitori selettivi della ciclossigenasi2 (COX2):

- osteoartrosi in fase algica: Rofecoxib;
- osteoartrosi in fase algica, artrite reumatoide: Celecoxib.

Motivazioni e criteri applicativi

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

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

Celecoxib e rofecoxib sono inibitori selettivi della ciclossigenasi2 (COX2) e lasciano immodificata l'attività della ciclossigenasi1 (COX1), mentre i FANS non selettivi inibiscono COX1 e COX2. All'inibizione della COX1 è attribuita la genesi dei danni gastrointestinali da FANS, che in ipotesi non dovrebbero verificarsi usando gli inibitori selettivi della COX2. Su queste premesse, numerosi trial hanno confrontato l'incidenza di danni gastroduodenali da inibitori della COX2 e rispettivamente da FANS non selettivi. Tralasciando gli studi che valutavano le erosioni endoscopiche, di incerto significato clinico, limitiamo l'analisi agli studi che esaminavano l'incidenza di ulcere sintomatiche o complicanze, cioè emorragie, perforazioni e stenosi. Sono disponibili due meta-analisi. La prima (2), che include 8 trial di fase 2 e 3 di un inibitore della COX2 vs FANS non selettivi, ha dimostrato una riduzione di eventi di circa un terzo (1,3% rispetto a 1,8%). Non è chiaro però quale fosse la riduzione delle complicanze rispetto a quella delle ulcere sintomatiche. La seconda meta-analisi (3) che include quattordici trial dimostra una riduzione significativa delle complicanze dell'ulcera nei pazienti trattati con inibitori selettivi della COX2 rispetto a FANS tradizionali.

Rimane poco definito il vantaggio degli inibitori della COX2 sulle complicanze gastrointestinali maggiori, nei pazienti in trattamento associato con piccole dosi di aspirina (4). Nei trial pubblicati, gli inibitori della COX2 hanno mostrato una buona tollerabilità extradigestiva. E' tuttavia ben noto che la sensibilità dei trial nel rilevare gli eventi avversi dei farmaci è limitata; segnalazioni di effetti avversi in singoli soggetti cominciano ad essere pubblicati (5). Sarà pertanto necessario rivalutare il profilo di sicurezza degli inibitori della COX2 quando l'esperienza post-marketing sarà più ampia. Questi aspetti di sicurezza e la limitata evidenza dei vantaggi terapeutici maggiori (quelli sulle complicanze) spiegano il tono generalmente cauto dei commenti pubblicati in letteratura (6-8). Intanto, è appropriato usare cautela nell'impiego di questi farmaci, soprattutto in soggetti per qualunque ragione suscettibili di effetti sfavorevoli a carico del rene e dell'apparato cardiovascolare.

Bibliografia

1. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterology* 1998;**93**:2037-46.
2. Langman MJ et al. Adverse upper gastrointestinal effects of Rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999;**282**:1929-33.
3. Goldstein JL et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with CELECOXIB, a novel COX2 inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2000;**95**:1681-90.
4. Silverstein FE et al. Gastrointestinal toxicity with Celecoxib vs Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;**284**:247-55.
5. Celecoxib (Celebrex TM): 1 year later. *Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter* 2000;**10**.
6. Beejay U, Wolfe MM. Cyclooxygenase 2 selective inhibitors: panacea or flash in the pan? *Gastroenterology* 1999;**117**:1002-5.
7. Peterson WL, Cryer B. COX-1 sparing NSAIDs: is the enthusiasm justified? *JAMA* 1999;**282**:1961-3.
8. Lichtenstein DR, Wolfe MM. COX-2-selective NSAIDs: new and improved? *JAMA* 2000;**284**:1297-9.

Nota 67

La nota è abolita ed i medicinali in essa previsti rimangono in classe A senza nota.

Nota 69

La nota è rinumerata a 48 bis.

Nota 70

La nota è abolita ed i medicinali in essa previsti rimangono in classe A senza nota.

Nota 71

La nota è abolita e trasformata in un elenco di farmaci per i quali è prevista la possibilità di distribuzione diretta anche da parte delle strutture pubbliche.

Nota 71 bis

La nota è abolita ed i medicinali in essa previsti rimangono in classe A senza nota.

Nota 72

La nota è abolita ed i medicinali in essa previsti rimangono in classe A senza nota.

Nota 74

Classe A, limitatamente alla seguente indicazione:

- trattamento dell'infertilità femminile e dell'infertilità maschile.

Principi attivi (secondo le indicazioni autorizzate - vedi scheda tecnica):

Follitropina α da DNA ricombinante; Follitropina β da DNA ricombinante, Menotropina, Urofollitropina.

La prescrizione è consentita solo su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.

Il Registro USL è abolito.

Motivazioni e criteri applicativi

Le alterazioni dei fenomeni fisiologici dell'ovulazione rappresentano un'importante causa di infertilità di coppia (18-25% dei casi).

L'individuazione dell'ovulazione in queste donne è finalizzata ad indurre lo sviluppo follicolare e la conseguente ovulazione.

Il trattamento dell'infertilità femminile con gonadotropine è pertanto consigliato in caso di situazioni patologiche quali anovulazione ipogonadotropica (di origine ipofisaria o ipotalamica) o anovulazione normogonadotropica e normoestrogenica (sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), ecc.) solo dopo stimolo dell'ovulazione con altri farmaci (clomifene) o alterato rapporto nelle gonadotropine.

L'infertilità maschile ha diverse cause, spesso difficilmente diagnosticabili, e, in non più il 10% dei casi, esiste un razionale per un intervento terapeutico efficace. Il trattamento con gonadotropine è consigliato in caso di accertata carenza di queste.

Oltre a situazioni patologiche di infertilità, le gonadotropine sono utilizzate in donne normo-ovulanti per lo sviluppo follicolare multiplo ai fini della cosiddetta "terapia riproduttiva assistita", ad es. per la fecondazione in vitro.

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

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

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

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

Il carcinoma ovarico viene anche ricordato come un evento avverso tardivo dopo iperstimolazione gonadotropinica in donne normo-ovulanti.

Assolutamente controindicati sono i rapporti sessuali nei casi in cui si ha un grosso aumento delle ovaie dopo stimolazione con gonadotropine, per pericolo di emoperitoneo e rottura di cisti ovariche.

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

Bibliografia

1. AHFS Drug information, American Society of Health-System Pharmacists 2000:2816-9.
2. Facts and comparisons. St. Louis: Walter Kluwer, 2000:246-58.
3. Spirtas R et al. Fertility drugs and ovarian cancer. Red alert or red herring? *Fertil Steril* 1993;**59**:291-5.
4. Leibowitz D, Hoffman J. Fertility drug therapies: past, present, and future. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2000;**29**:201-10.
5. Coelingh Bennink HJ et al. Recombinant follicle-stimulating hormone (FSH; Puregon) is more efficient than urinary FSH (Metrodin) in women with clomiphene citrate-resistant, normogonadotropic chronic anovulation: A prospective, multicenter, assessor-blind, randomized, clinical trial. *Fertil Steril* 1998;**69**:19-25.

Nota 75

Classe A, limitatamente a soggetti medullolesi.

Principi attivi:

Sildenafil (*), Alprostadil.

Motivazioni e criteri applicativi

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

(*): I medicinali a base di sildenafil saranno riclassificati in classe A con nota 75 entro il 1° marzo 2001, ai sensi dell'art. 2 comma 8 del Decreto di cui il presente Allegato è parte integrante.

Nota 76

Classe A, limitatamente ai bambini nei primi tre anni di vita, alle donne in gravidanza e agli anziani.

Principi attivi:

Ferrico gluconato; Ferrico polimaltosato; Ferroso gluconato; Ferroso polistirensulfonato.

Nota 77

La nota è abolita ed i medicinali in essa previsti sono riclassificati in classe C.

Nota 78

Classe A limitatamente a pazienti che non rispondono ai beta-bloccanti o in cui i beta-bloccanti siano terapeutivamente insufficienti o controindicati.

Principi attivi:

Apraclonidina; Brimonidina; Brinzolamide; Dorzolamide; Latanoprost.

Nota 79

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni:

- profilassi secondaria di fratture osteoporotiche post-menopausa in donne con pregresse fratture vertebrali o del femore non dovute a traumi efficienti.

La frattura di un corpo vertebrale deve essere documentata da un esame radiologico che evidenzia una riduzione di 4 mm o più (15%) dell'altezza globale del corpo vertebrale.

Principi attivi (secondo le indicazioni autorizzate - vedi scheda tecnica):

Acido alendronico; Acido risendronico; Ralossifene.

- profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in uomini con pregresse fratture vertebrali o del femore non dovute a traumi efficienti. La frattura di un corpo vertebrale deve essere documentata con i criteri sopra riportati.

Principio attivo:

Acido alendronico.

- profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne o uomini trattati per almeno 6 mesi pari a o superiori a 7,5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi, con pregresse fratture vertebrali o del femore non dovute a traumi efficienti.

Principi attivi:

Acido alendronico; Acido risendronico.

In tutte le indicazioni è raccomandata la somministrazione associata di calcio e vitamina D.

Il Registro USL è abolito.

Motivazioni e criteri applicativi

- Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche post-menopausa. Per ognuno dei tre farmaci è documentata l'efficacia nel ridurre l'incidenza di fratture post-menopausali (1-8). L'entità di questo effetto, espressa nel numero di donne da trattare per 3 anni, per evitare una frattura vertebrale (NNT) è compreso fra 10 e 20; l'effetto è più modesto per le fratture non vertebrali e per quelle del femore. L'utilità di questi farmaci per la prevenzione di fratture in donne con osteoporosi ma senza fratture pregresse è fortemente limitata dalla minore frequenza di fratture (NNT~100) e dalle riserve sull'accuratezza della densitometria minerale ossea come singolo indicatore del rischio di fratture (9,11). Va ricordato inoltre che per la prevenzione delle fratture, e particolarmente quelle del femore, sono necessari anche provvedimenti non farmacologici, come l'esercizio fisico, un ambiente che minimizzi il rischio di traumi, ecc. (12,13) ed un adeguato apporto dietetico di calcio e vitamina D.

- Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in uomini. L'efficacia nel prevenire le fratture osteoporotiche è stata valutata in un trial controllato e randomizzato per il solo alendronato (14), al quale pertanto si riferisce la nota. Nel trial il trattamento preveniva solo le fratture vertebrali. Tuttavia, il numero dei pazienti del trial (241) non era calcolato per valutare gli effetti del trattamento sulle fratture osteoporotiche, fra cui quelle vertebrali sono le meno frequenti, pertanto non si può escludere un risultato falso negativo.

- Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne o uomini trattati per più di 6 mesi con più di 7,5 mg/die di prednisone. Effetti favorevoli dei bifosfonati sulla densità minerale ossea sono stati rilevati in più trial randomizzati. L'efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali (ma non delle fratture non vertebrali) è stata dimostrata in un trial randomizzato per il risedronato (15), e più recentemente per l'alendronato (16), mentre un trial con etidronato (17) aveva ottenuto una riduzione di fratture statisticamente non significativa. In questi e in altri studi, l'esposizione ai corticosteroidi che induce il rischio di osteoporosi clinicamente significativa e di fratture osteoporotiche è generalmente stimata in 7,5 mg/die o più di prednisone o equivalenti per 6 o più mesi. E' importante l'osservazione che gli effetti favorevoli dei bifosfonati sulle fratture e sulla densità minerale ossea sono più evidenti nelle donne post-menopausa.

Mentre alendronato e risedronato appartengono entrambi alla classe dei bifosfonati, il raloxifene è un modulatore dei recettori estrogenici. Esso associa agli effetti sull'osso quello di ridurre fattori aterogeni come il colesterolo e le lipoproteine LDL (4-6); non è ancora noto se quest'effetto su indicatori biochimici si traduca in una riduzione di eventi cardiovascolari (infarto del miocardio, altri).

I tre farmaci della nota non sono privi di effetti indesiderati: l'alendronato può causare o accentuare esofagite (18,19) particolarmente in donne con reflusso gastro-esofageo o alterata motilità esofagea, o che assumono FANS, o che sono incapaci di seguire le raccomandazioni del foglietto illustrativo (compressa presa a digiuno con abbondante acqua, posizione eretta o seduta per almeno trenta minuti dopo). Secondo i dati riportati in alcuni piccoli trial pubblicati in abstract e un trial comparativo su 515 donne (20), il risedronato risulterebbe meglio tollerato. È tuttavia necessario tener presente che i danni esofagei da alendronato non emergono dai trial, ma dalla più estesa e meno controllata esperienza post-commercializzazione. Gli effetti indesiderati del raloxifene sono correlati al suo meccanismo d'azione: effetti minori sono le vampate di calore, crampi alle gambe, edema periferico. L'effetto indesiderato più serio, peraltro comune agli estrogeni, è rappresentato dall'incidenza di tromboembolia venosa, che era dell'1% nelle donne trattate, e dello 0,3% nelle donne che ricevevano un placebo (4,5).

Bibliografia

1. Black DM et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;**348**:1535-41.
2. Eastell R. Drug Therapy: treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;**338**:736-46.
3. Harris ST et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999;**282**:1344-52.
4. Ettinger B et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;**282**:637-45.
5. McClung M. Therapy for fracture prevention. *JAMA* 1999;**282**:687-9.
6. Khovidhunkit W et al. Clinical effects of raloxifene hydrochloride in women. *Ann Intern Med* 1999;**130**:431-9.
7. McClung M et al. Effect of risedronate on hip fracture risk in elderly women. *N Engl J Med* 2001 (in stampa).
8. Reginster J et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteop Intern* 2000;**11**:83-91.
9. Willkin T. Changing perceptions in osteoporosis. *BMJ* 1999;**318**:862-5.
10. De Laet CE et al. Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross sectional analysis. *BMJ* 1997;**315**:221-5.
11. Marshall D et al. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;**312**:1254-9.
12. Tinetti ME et al. A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Engl J Med* 1994;**331**:821-7.
13. Keen RW. Effects of lifestyle interventions on bone health. *Lancet* 1999;**354**:1923-4.
14. Orwoll E et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;**343**:604-10.

15. Wallach S et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calc Tissue Int* 2000;**67**:277-85.
16. Adachi JD et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and fracture in patients on glucocorticoids. *Arthritis and Rheumatism* 2000, in stampa. (Estensione a 2 anni dello studio: Saag KG et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;**339**:292-9.
17. Adachi JD et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;**337**:382-7.
18. De Groen PC et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;**335**:1016-21.
19. Mackay FJ et al. for the Drug Safety Research Unit, Southampton. United Kingdom experience with alendronate and esophageal reactions. *Br J Gen Pract* 1998;**48**:1161-2.
20. Lanza FL et al. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology* 2000;**119**:631-8.

Nota 80

La nota è abolita ed i medicinali in essa previsti rimangono in classe A senza nota.

Nota 81

La nota è abolita ed i medicinali in essa previsti rimangono in classe A senza nota.

Nota 82

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni:

- nella terapia di mantenimento dell'asma persistente di moderata entità come trattamento aggiuntivo alla terapia steroidea per via inalatoria, qualora non si sia raggiunto un adeguato controllo della sintomatologia asmatica;
- nella profilassi dell'asma da esercizio fisico.

Principi attivi:

Montelukast; Zafirlukast.

Motivazioni e criteri applicativi

Gli antagonisti dei recettori dei cisteinil-leucotrieni rappresentano il primo trattamento dell'asma bronchiale che sia derivato dalla ricerca di un inibitore di un specifico processo fisiopatologico. I leucotrieni infatti hanno la proprietà di essere potenti broncostrittori e di indurre risposte fisiopatologiche simili a quelle associate all'asma (edema tissutale, migrazione degli eosinofili, secrezione da parte delle cellule delle vie respiratorie).

L'efficacia di questi farmaci nel trattamento cronico dell'asma bronchiale è stata valutata in numerosi studi clinici che hanno previsto periodi di osservazione variabili da 10 giorni a 6 mesi. In questi studi, gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni sono stati confrontati con placebo in pazienti con asma lieve-moderato in trattamento o meno con i farmaci della terapia tradizionale. La loro somministrazione orale migliora la funzione respiratoria, attenua i sintomi dell'asma, riduce la dose dei cortisonici per via inalatoria richiesti per mantenere il controllo della malattia, riduce la frequenza delle esacerbazioni della malattia che richiedono l'uso di corticosteroidi per via orale e riduce l'uso di emergenza dei farmaci beta-stimolanti.

Lo specifico ruolo degli antagonisti dei leucotrieni nella terapia dell'asma è ancora in corso di valutazione da parte della comunità scientifica. A fronte degli aspetti fisiopatologici sopra ricordati, complessivamente i benefici clinici sono di entità modesta. D'altro canto sono ancora pochi i trial clinici di confronto con i farmaci attualmente consigliati dalle linee-guida internazionali.

C'è attualmente un accordo diffuso per considerare gli antagonisti dei leucotrieni tra i farmaci di "seconda linea", aggiuntivi cioè alla terapia steroidea per via inalatoria che costituisce la terapia di prima scelta.

Nell'asma da esercizio fisico riducono la broncostrizione indotta dall'iperventilazione dal 50 all'80%. Quando gli antagonisti dei leucotrieni sono somministrati prima dell'esercizio riducono notevolmente il tempo di recupero di una normale funzione polmonare con grado di protezione che ha la caratteristica di risultare variabile da paziente a paziente, essendo completo in alcuni e scarso in altri. Recenti dati indicano che la prolungata somministrazione di antagonisti dei leucotrieni determina un effetto di broncoprotezione di maggior durata nel tempo rispetto a quello indotto dai beta-stimolanti, in rapporto al mancato sviluppo di tolleranza.

La recente introduzione degli antagonisti dei leucotrieni (primi mesi del 1998) ha fatto rilevare un favorevole indice terapeutico ma non ha ancora permesso di valutare compiutamente i possibili effetti collaterali. Alcune segnalazioni riportano quadri clinici di notevole gravità (sindrome di Churg Strauss), interpretati anche come dovuti a smascheramento di questa sindrome in seguito alla riduzione dei corticosteroidi. Si raccomanda, comunque, una riduzione graduale dei cortisonici nei pazienti trattati con antagonisti dei leucotrieni.

Bibliografia

1. *The Medical letter* 18, 1999;**6**.
2. Alastair J.J. Wood. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999;**340**:197-206.
3. Lewis JS. Newer asthma therapies. *Ann Intern Med* 1999;**130**:531-2.
4. Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999;**353**:57-62.

5. Malmstrom K et al. Oral montelukast, inhaled beclometasone, and placebo for chronic asthma. *Ann Intern Med* 1999;**130**:487-95.
 6. Wenzel SE. Antileukotriene drugs in the management of asthma. *JAMA* 1998;**280**:2068-9.
 7. Roche N. Pulmonary medicine. *BMJ* 1999;**318**:171-6.
 8. Barnes NC. Effects of antileukotrienes in the treatment of asthma. *Am J Resp and Crit Care Med* 2000;**161**(Suppl 2):S73-6.
 9. Edelman JM et al. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Int Med* 2000;**132**:97-104.
-

Nota 83

Classe A, limitatamente ai pazienti affetti da Sindrome di Sjögren primitiva o secondaria.

Principi attivi:

Medicinali denominati comunemente “Lacrime artificiali” (*)

Motivazioni e criteri applicativi

Non sono disponibili trattamenti curativi della sindrome di Sjögren primitiva e secondaria. La terapia è pertanto sintomatica delle manifestazioni di insufficienza esocrina. Anche se non esistono studi controllati che abbiano dimostrato l'efficacia clinica del trattamento con sostituti artificiali delle lacrime tale terapia è considerata universalmente utile nel rilevare i sintomi legati alla secchezza oculare.

(*):I medicinali denominati comunemente “lacrime artificiali” saranno valutati ai fini della rimborsabilità e del prezzo entro il 31/01/2001 e saranno successivamente riclassificati in classe A con nota 83 entro il 1° marzo 2001, ai sensi dell'art. 2 comma 9 del Decreto di cui il presente Allegato è parte integrante.

Nota 84

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni:

- nei soggetti immunocompetenti: limitatamente a trattamento delle infezioni da Herpes simplex a localizzazione genitale sia acute che recidivanti. Profilassi delle recidive a localizzazione genitale. Trattamento della Varicella e delle infezioni da Herpes Zoster;
- nei soggetti immunodepressi: tutte le indicazioni autorizzate.

Principi attivi (secondo le indicazioni autorizzate - vedi scheda tecnica):

Aciclovir; Valaciclovir.

Registro USL

La prescrizione di farmaci le cui note contengono la specificazione “Registro USL” deve essere sottoposta a particolari forme di controllo delle quali si individuano le modalità:

a) in particolare sulla scheda debbono essere riportati:

- la patologia per la quale il farmaco viene prescritto;
- il dosaggio e la durata del trattamento, eventuali modalità di somministrazione (piano terapeutico);
- la data di formulazione della diagnosi;

b) presso il Servizio Farmaceutico di ogni USL viene attivato un Registro per ciascuna delle patologie prese in considerazione nelle note riportanti la specificazione “Registro USL”;

c) il Registro riporta i dati indicati nel modello di scheda;

d) il medico che ha già in cura, o che fa la diagnosi e la prescrizione a carico del SSN per una delle patologie previste, è tenuto in modo vincolante ad inviare la scheda al Servizio Farmaceutico della USL di residenza del paziente;

e) copia della scheda deve essere inviata al medico di medicina generale se la stessa viene compilata dal medico della struttura pubblica di II livello che fa la diagnosi e la prescrizione a carico del SSN ed elabora il piano terapeutico del quale deve essere indicata la durata;

f) sulla base del Registro USL verranno attivate le opportune verifiche circa la correttezza della prescrizione, secondo le procedure previste dalle norme di legge in vigore. Il Registro USL va rinnovato solo alla scadenza di detto periodo e/o per sopravvenuta necessità di modifiche del piano terapeutico stesso e comunque non oltre un anno dall'attivazione precedente;

g) i dati contenuti nei Registri saranno utilizzati dalle USL per realizzare un programma di sorveglianza epidemiologica e di ricerca.