



ISF

www.informazioneisfarmaci.it

Anno 36, n.1-2, 2012

In questo numero

Editoriale

1

Spread
Gianni Tognoni

La Bussola

3

**Asenapina, Cabazitaxel, Capsaicina transdermica,
Pazopanib, Prucalopride, Velaglycerasi alfa**
Mauro Miselli

Rassegne

16

**Finestra aperta sulla Depressione in Medicina Generale:
rapporto finale su Italian Study on Depression**
Gruppo di Lavoro ISD

Il Punto su

23

Criteri di interpretazione della nuova nota AIFA n. 13
*Gruppo di lavoro multidisciplinare della Commissione Regionale
del Farmaco dell'Emilia Romagna*

**Note informative commentate
per i medici di medicina generale**
Gruppo di Lavoro AUSL Reggio Emilia

Farmacovigilanza

35

Alterata visione dei colori indotta da farmaci
La Redazione

Servizio di Informazione e Documentazione Scientifica
Reggio Emilia

Gentile lettore, questo numero di Informazioni sui Farmaci, che apre l'annata editoriale 2012, contiene un numero doppio di pagine rispetto al tradizionale in quanto recupera in un'unica uscita anche il numero precedente che, per problemi tecnici, non siamo riusciti a stampare.



Informazioni sui Farmaci non contiene, né prevede, inserzioni pubblicitarie.
Aderisce all'ISDB

Direttore

ALBANO DEL FAVERO
Direttore CeRPEA, Perugia

Comitato di Redazione

CORRADO BARBUI

Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Sezione di Psichiatria, Università di Verona

ELENA DALRIO

Servizio Informazione e Documentazione Scientifica, F.C.R. Reggio Emilia

ELISABETTA DE BASTIANI

Servizio Farmaceutico, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento

ERMANNIO GABBI

Unità Operativa di Malattie Infettive, Arcispedale "S. Maria Nuova" Reggio Emilia

EMILIO MAESTRI

Endocrinologo, Azienda USL di Reggio Emilia

NICOLA MAGRINI

CEVEAS, Azienda USL di Modena

MAURO MISELLI

Consulente F.C.R. Reggio Emilia

NICOLA MONTANARO

Dipartimento di Farmacologia, Università degli Studi di Bologna

ALESSANDRO NAVAZIO

Direttore UTIC, Ospedale Civile, Guastalla

ITALO PORTIOLI

Consulente Arcispedale "S. Maria Nuova" Reggio Emilia

PIETRO RAGNI

Direzione Sanitaria, Azienda USL di Reggio Emilia

GIANNI TOGNONI

Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" Milano

DANIELA ZANFI

Servizio Informazione e Documentazione Scientifica, F.C.R. Reggio Emilia

Direzione, Redazione, Amministrazione
Via Doberdò, 9 - 42122 Reggio Emilia
Tel. 0522/543450-1-2-3 - Fax 0522/550146
www.informazionisuifarmaci.it

Direttore responsabile

DANIELA ZANFI

Registrazione presso il Tribunale di Reggio Emilia n.404 del 30/1/1978



Spread

Premessa

Difficile pensare ad un editoriale per un numero del bollettino che doveva uscire quando ancora si facevano i conti con freddo e neve, e si trova invece a combattere – avendo attraversato anche un terremoto – un caldo pienamente estivo. Gli agganci alla cronaca, o alla letteratura, o a ciò che succede nel mondo di farmaci-sanità si fanno via via obsoleti, o almeno più difficilmente contestualizzabili. Si è pensato a questo punto fosse più logico e profondamente pertinente per l'ambito di interessi di *IsF* – e per questi “tempi di crisi” – affidarsi ad un termine come quello che si è scelto per titolo: molto estraneo al linguaggio dell'informazione e dei farmaci, ma ormai entrato – al di là delle stagioni, delle scadenze, delle realtà – non solo nel linguaggio comune (a tener compagnia alle previsioni del tempo e/o agli indici delle borse internazionali), ma nell'immaginario collettivo (nel senso più banale, ma concreto: ciò che si sa e non si sa, che esiste e non esiste, che rivela e nasconde, che promette e minaccia...).

Il significato strettamente tecnico di spread non importa molto in questa sede: operativamente, è una delle misure-indicatori per esprimere i “rapporti di forza” tra i diversi mercati finanziari, che a loro volta “rappresentano” i rapporti di forza contrattuale tra i vari paesi nel quadro finanziario-politico globale. L'interesse del termine per quello che qui ci riguarda è nella sua utilizzazione: è una misura che si presenta con la serietà, la concisione, la tecnicità, l'autorevolezza di una quantificazione-semplificazione

delle complessità del reale; non per farle comprendere (e per dividerne responsabilità nella ricerca di soluzioni), ma per sostituirle, e dichiararle fuori dalle competenze e capacità di intervento di tutti coloro che ascoltano, osservano, e sono di fatto i principali interessati: destinatari? spettatori? vittime?. Questi “stakeholders” (altro termine chiave per definire tutti, e nessuno nella società-azienda) vivono di fatto una realtà che a tutto può essere paragonata salvo che ad una situazione in cui ci si può muovere con la possibilità di prendere decisioni “informate”: proprio perché sono fin troppe le “informazioni” puntigliosamente ripetute, su tutti i canali, come espressione e garanzia di una “trasparenza” formale che obbliga di fatto alla obbedienza rassegnata. La dissociazione e l'ambiguità sono assicurate: gli spread ne sono il simbolo, e lo strumento. Gli appunti che seguono (tutti “venuti incontro” dalla realtà di farmaci e sanità) propongono una riflessione che si spera non banale, né tanto meno astratta.

Appunti

1- *Human Conflict: winning the peace (Science, 18/5, 2012)*¹

Per la sua visibilità in una rivista top tra quelle che misurano la credibilità informativa della comunità scientifica, il dossier dedicato da *Science* ad un tema a prima vista non classificabile tra quelli “scientifici” (nel senso classico del termine), merita senz'altro il primo posto tra gli appunti che si propongono. Il

titolo è “attraente”: *vincere la pace*: e in fondo: non si tratta tanto di evitare l'uno o l'altro conflitto: l'obiettivo è un “singolare”, che coincide con la radice della conflittualità umana. In tempi di guerre subentranti (piccole e grandi, guerreggiate, o finanziarie; di conflitti “umanitari”, e di massacri-torture impuniti) sembra un buon augurio: ed una promessa di analisi lucida, “informata”, scientifica, senza ambiguità. La lettura, già a partire dall'editoriale, è stupefacente: non ci sono guerre: il “terrorismo” è il protagonista; gli USA non sono neppure menzionati (è solo l'Europa: cito: “che si ostina ad esportar guerre, contrariamente alla vocazione pacifica di una piccola etnia del Sud Est asiatico”); il modello del conflitto agito sono le guerre “tribali” (come quelle del Sud-Sudan!), o i “riots” (come quelli di Londra), e la cronica patologia conflittuale dei popoli medio-orientali; i droni sono ragionevolmente l'unica promessa per un futuro senza guerre... . Come correttezza, completezza, pertinenza dell'informazione non c'è male. Se questa è la “coscienza informata” prodotta da e proposta alla comunità scientifica, la vittoria della pace è assicurata: come se l'ascolto attento degli aggiornamenti sugli spread, fosse l'accompagnatore sicuro per uscire dalla crisi.

2- *Senior Hunger in America 2010: An annual report (Maggio 2012)*²

8,3 milioni di anziani (>60 anni) sono a rischio di fame negli

USA. Senza nette distinzioni di razza. L'aumento è stato del 78% dal 2001 al 2010 (del 34% solo tra il 2007 ed il 2010). Si "scopre":

- che sono più a rischio quelli che sono più poveri;
- quelli esclusi (tra i 60 e i 69 anni) dai circuiti lavorativi;
- che la "food insecurity" è un rischio anche per la salute;
- che il problema, in crescita, è un "challenge for our nation";
- che il miglioramento di questa situazione può essere "utile";
- per ridurre la gravosità della spesa statale per la salute.

L'informazione è chiara: fattuale; non ci sono "cause", né responsabilità: si documenta l'oggettiva prevalenza del problema negli Stati del Sud. L'appuntamento è per il prossimo rapporto annuale. Come per gli "spread": si temono, e si registrano, oscillazioni e perturbazioni. Sono necessari osservatori per monitorare l'evoluzione del problema in tempo reale. Non si prevedono interventi alternativi.

3- *Gazzetta ufficiale italiana del 26/01/2012*

Pubblicazione del regolamento che assicura la messa al bando dei "conflitti di interesse" dall'AIFA. Il testo è da leggere per la puntigliosità, l'attenzione a tutte le possibili situazioni che possono configurarsi, direttamente o indirettamente, come fonte-occasione di conflitti di interessi. L'Italia, si dice, deve per prima allinearsi all'Agenzia Europea. Le formalità sembrano soddisfatte. Restano due domande aperte:

- a) ma chi ha scritto quel documento, ha mai letto qualcosa sulla assoluta dissociazione, in letteratura e nella realtà, tra l'intensità delle misure "formali" di controllo, e la sostanziale permanenza-crescita "strutturale" dei conflitti di interesse? o è proprio

perché l'ha letto, ha voluto assicurarsi la permanenza della struttura, attraverso una cosmesi facciale?

- b) è proprio certo che l'eliminazione, dal personale e dagli esperti AIFA, di tutti coloro che fanno attivamente ricerca (ed entrano perciò in contatto con fonti di finanziamento: private, visto che il pubblico scompare) produrrà un salto in avanti in termini di qualità ed efficienza, per colmare almeno questo spread rispetto alla competitività europea?

4- *Legge n. 27, 24 marzo 2012*

È un vero peccato che – al di là di una circolare (28/05/2012) preoccupata di assicurare che quanto scritto nella "Legge di semplificazione" era proprio vero, e che doveva essere preso sul serio – al problema non si sia data una attenzione particolare, per riconoscerne la "originalità", formale e sostanziale. Al problema della crisi globale della quantità e qualità della sperimentazione clinica (per mancanza di ipotesi forti, per i costi, per la ripetitività, per...) si risponde (da parte di AIFA? Ministero della Sanità? Governo dei Tecnici?) con la trasformazione in legge di una "vecchia" disposizione: i Comitati Etici "satelliti" hanno come ruolo solo quello di dire "sì" o "no" al parere del Comitato Etico del centro coordinatore, e devono basare il loro sì/no (motivato o no? non importa) non sul contenuto delle ricerche, ma sulla loro "praticabilità locale" (termine "interessante: tutto da interpretare).

Il messaggio "informativo" è chiaro: i Comitati Etici non devono rappresentare più i diritti dei pazienti, né la dialettica necessaria nella valutazione sostanziale delle proposte di ricerca: sono uffici burocratici (un po' "pletorici" per questo compito!) che fanno i conti sulla convenienza o meno (economica?) di fare della ricerca

un miglioramento della pratica clinica. O anche questo è uno spread: e tutto continua come prima, e si ha solo uno strumento in più per esigere "obbedienza"?

[Molto anticipatoria una presa di posizione collettiva su questo tema da parte di una rete di Comitati Etici. Vedi Nota sulla modifica al decreto legislativo n.211/2003 che riguarda le competenze dei Comitati Etici dei centri satelliti. www.dialogosuifarmaci.it].

- 5- Gli *appunti* su quanto la "logica spread" sembra di fatto aver penetrato le pratiche informative-gestionali-normative della sanità potrebbero continuare, avendo solo l'imbarazzo della scelta, per documentare la ormai "normale" dissociazione tra ciò che viene dichiarato-deciso-presentato come "regola" e "criterio decisionale", "informazione affidabile", "semplificazione lineare", e la incapacità di "vedere", e tantomeno rispondere alla complessità del reale. Per un minimo di antidoto, al di là del "buon senso", si consigliano due letture:

- una "di parte": autori due "tecnici", molto seri, competenze complementari, di diritto e di sociologia-economia che lavorano da dentro la realtà: analizzano, raccolgono, propongono dati concreti, messi nei loro contesti, resi comprensibili, pronti per la discussione: "NO-TAV"^{1,3} è una buona scuola di che cosa può/deve essere oggi una cultura della "evidenza": il "laboratorio" TAV ha molte cose da dire all'epidemiologia e alla informazione in campo socio-sanitario: dicono ciò che c'è alle spalle e alle radici dello spread abissale (di cultura, di politica, di sguardi di futuro, di onestà) che sta contagiando-sfilacciando la società;
- una seconda fonte di informazione è da recuperare su un quotidiano come *Il Sole 24 ore*: sono gli editoriali di un economista-giurista

“importante”, Guido Rossi, lungo le domeniche 2012⁴: trattano, anche teoricamente degli argomenti che tendono a sintetizzarsi e si semplificano negli spread: ma danno loro nomi e qualifiche che li riconducono alla realtà delle persone, dei valori, della vita reale.

Buon antidoto contro il rassegnarsi al fatto che la logica “spread” è non solo inevitabile, ma obbligatoria. Buon esempio di “indicatori autorevoli”, che sono di fatto trappole e imbrogli “ignoranti”, non per i dettagli tecnici, ma perchè “ignorano” la dignità della civiltà e delle persone.

Informare in tempi di spread

- * C'è uno spread incolmabile tra il silenzio di *Science* su USA e guerra, e i dati ufficiali USA anche sulla [sola] guerra in Iraq: “almeno” 120.000 morti civili

li iraniani, più di 4.000 morti USA, un costo di 4.000 miliardi di dollari (più della seconda guerra mondiale): e l'informazione che il premio Nobel per la pace Obama aggiorna, più o meno settimanalmente, una killing-list che vale per tutto il mondo.

- * E' lo stesso spread – i colori politici non contano più – tra gli analisti che fanno della “complessità” il nuovo termine della globalità, e la traduzione della complessità (a tutti i livelli) in tagli “lineari” infinitamente ripetitivi e semplificati (nei diritti al lavoro, alla scuola, ai beni comuni,...).
- * La “cultura” spread sostituisce numeri, indici, parole alle persone e alla realtà, per cancellarle: dice: equità, e moltiplica diseguaglianze, o cancella, con un tratto di penna, capitoli interi di bilancio che permettevano [piccoli] spazi ai disabili e alla non-autonomia. C'è uno spread sempre in ampliamento — con

speranze “gridate”, ma pratiche sempre rimandate — che riguarda la mortalità evitabile dei bambini (che dipende direttamente e pesantemente “dall'interpretazione” che la “comunità internazionale” dà agli spread come scusa per ridurre-tagliare-negare, rispetto ai 10¹¹ miliardi di contributi alle banche, le briciole degli 0,0% degli aiuti (lo dice perfino *Lancet*)⁵.

- * Fare informazione sui farmaci ed in sanità significa provare a far coincidere le intenzioni buone, le significatività statistiche, i dati “evidenti”, con pratiche che hanno come riferimento bisogni e persone e non rispetto a priori dei mercati: in tempi di spread ciò pone domande. Complesse: alle quali non impone risposte lineari, nè che pretendono di essere semplici. Non ci sono. E devono essere condivise. Sono domande che non valgono per un bollettino, ma (nel loro piccolo) per una più grande “cultura dei diritti”. Vale la pena.

Bibliografia

1. Special Issue: Human Conflict. *Science*, 336 Issue 6083, 2012
2. Ziliak JP, Gunderson C. Senior Hunger in America 2010: An Annual Report. Prepared for the Meals on Wheels Research Foundation, Inc. May 3, 2012.
3. Revelli M, Pepino L. Non Solo un treno. La democrazia alla prova della Val Susa. Edizioni Gruppo Abele, 2012
4. Rossi G. Editoriali (passim) *Il Sole 24 Ore*
5. *Lancet*, 379 Issue 9832, 2012

Asenapina

<p>Sycrest</p> <p>60 compresse sublinguali 5 mg</p> <p>60 compresse sublinguali 10 mg</p> <p>PHT. Continuità Terapeutica Ospedale Territorio. Piano Terapeutico.</p>	<p>Lundbeck Italia SpA</p> <p>€ 96,00</p> <p>€ 96,00 (prezzo ex factory)</p> <p>€ 86,64 (comprensivo sconti negoziali)</p>	<p>Indicazioni registrate: <i>Trattamento di episodi maniacali da moderati a severi associati a disturbo bipolare di tipo I negli adulti.</i></p> <p>Dosaggio: <i>in monoterapia, 10 mg due volte al giorno: una dose al mattino e una dose alla sera. La dose può essere ridotta a 5 mg due volte al giorno solo dopo valutazione clinica. Per la terapia di associazione, si raccomanda una dose iniziale di 5 mg due volte al giorno. In base alla risposta clinica e alla tollerabilità del singolo paziente, è possibile aumentare la dose a 10 mg due volte al giorno.</i></p>
---	---	--

Proprietà farmacologiche

L'asenapina è un antipsicotico registrato tramite procedura centralizzata europea nel trattamento degli episodi maniacali associati al disturbo bipolare. In Europa, contrariamente a quanto avvenuto negli Stati Uniti (dopo votazione a maggioranza), l'asenapina non ha ottenuto la registrazione nel trattamento della schizofrenia. La Commissione Tecnica dell'EMA (CHMP) non ha infatti autorizzato questa indicazione, giudicando negativo il profilo beneficio/rischio del farmaco sulla base di 3 studi a breve termine (gli stessi valutati dalla FDA americana), dai risultati contraddittori e di scarsa rilevanza clinica¹.

Come la maggior parte degli antipsicotici di seconda generazione, l'asenapina è un antagonista dei recettori dopaminergici D₂ e dei recettori serotoninergici 5-HT_{2A}². Ai suoi effetti clinici possono contribuire anche le azioni su altri recettori della dopamina e della serotonina, così come sui recettori alfa₂-adrenergici².

Somministrata per via orale, l'asenapina ha una biodisponibilità molto bassa (inferiore al 2%) per un marcato effetto di primo metabolismo epatico². Quando il farmaco viene posto sotto la lingua, la sua biodisponibilità è del 35%, con concentrazioni ematiche massime entro 0,5-1,5 ore². La scheda tecnica (RCP) raccomanda di evitare di mangiare o bere nei 10 minuti che seguono l'assunzione del farmaco². La doppia somministrazione giornaliera consente di raggiungere lo steady state in 3 giorni. Ampiamente legata alle proteine plasmatiche, l'asenapina viene metabolizzata tramite glucuronazione diretta, ossidazione

attraverso il citocromo P450 (in particolare il CYP1A2) e demetilazione. L'eliminazione è prevalentemente urinaria (50% circa) e fecale (40%). L'emivita terminale è di circa 24 ore.

Nei pazienti con disfunzione epatica di grado lieve-moderato (Classe A e B di Child-Pugh), i parametri farmacocinetici della asenapina non differiscono da quelli dei pazienti con funzionalità epatica normale³. Nei soggetti con grave compromissione epatica (Classe C di Child-Pugh), è stato invece osservato un incremento 7 volte superiore della esposizione al farmaco³. Dopo una singola dose di 5 mg, la farmacocinetica dell'asenapina è risultata simile tra i pazienti con vari gradi di compromissione renale e quelli con funzionalità renale normale³. Negli anziani, l'esposizione al farmaco è di circa il 30% più alta rispetto ai giovani adulti⁴.

Efficacia clinica

Nel disturbo bipolare di tipo I si alternano episodi conclamati di tipo maniacale e depressivo maggiore. La malattia di solito esordisce con un episodio depressivo e il suo decorso è caratterizzato da almeno un episodio maniacale o di eccitamento. La fase depressiva può essere il preludio o il postumo immediato della fase maniacale, oppure la depressione e la mania possono essere separate da mesi. Il periodo di tempo intercorrente tra l'esordio di un episodio e quello successivo (ciclo) può essere particolarmente breve nelle forme a cicli rapidi del disturbo (definite tali quando si manifestano 4 o più episodi all'anno). L'efficacia della asenapina nel trattamento di un episodio maniacale

di disturbo bipolare di tipo I, con o senza manifestazioni psicotiche, è stata valutata in due studi registrativi, dall'identica impostazione, in doppio cieco, controllati con placebo e sostanza attiva (olanzapina) in monoterapia, entrambi della durata di 3 settimane^{5,6}. Tutti i pazienti (488 nel primo, 489 nel secondo) rientravano nei criteri diagnostici per il disturbo bipolare di tipo I come definiti dal DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), episodio maniacale corrente o misto, e presentavano un punteggio ≥ 20 del questionario Young Mania Rating Scale (Y-MRS) allo screening. I pazienti a ciclo rapido (≥ 4 episodi per anno) sono stati esclusi. Nei due studi, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo, una dose flessibile di asenapina sublinguale (10 mg per 2/die il primo giorno, seguiti da 5 o 10 mg per 2/die) o di olanzapina (15 mg per 2/die il primo giorno, seguiti da 5-20 mg una volta al giorno). La flessibilità posologica dell'asenapina si è resa necessaria per la mancanza di studi di dose-risposta. Nell'arco delle 3 settimane, l'asenapina ha dimostrato una efficacia superiore al placebo nella riduzione dei sintomi maniacali (la misura di esito principale). Le stime puntuali della variazione rispetto al basale nel punteggio Y-MRS utilizzando l'analisi Last Observation Carried Forward (LOCF, pazienti randomizzati con almeno una valutazione durante lo studio) sono state -10,8 e -11,5 per asenapina [-12,6 per olanzapina] vs -5,5 e -7,8 per il placebo^{5,6}. La differenza, statisticamente significativa, tra asenapina (e olanzapina) e placebo è stata osservata sin dal 2° giorno di trattamento. La dose media giornaliera di asenapina è stata di 18,2 e 18,4

mg, quella dell'olanzapina di 15,8 e 15,9 mg.

In una estensione in doppio cieco, i pazienti trattati con asenapina ed olanzapina hanno continuato ad assumere il farmaco per altre 9 settimane⁷. Al giorno 84, il punteggio totale nella scala Y-MRS (end point primario) rispetto al basale è stato -24,4 nel gruppo asenapina (n=181) e -23,9 nel gruppo olanzapina (n=229). All'analisi statistica dei dati a 12 settimane, comprendente tutti i pazienti randomizzati nei due studi precedenti, col metodo LOCF, la "non inferiorità" dell'asenapina nei confronti dell'olanzapina non è stata dimostrata¹.

In uno studio randomizzato della durata di 12 settimane, 324 pazienti (età media 39 anni) con episodio maniacale o misto del disturbo bipolare I, parzialmente non-responders a litio o a valproato (dopo 2 settimane con livelli sierici terapeutici), sono stati trattati con asenapina (5 o 10 mg due volte al giorno) o con placebo⁹. L'asenapina (dose media giornaliera 11,8 mg) si è dimostrata superiore al placebo nella riduzione dei sintomi maniacali valutati come variazioni del punteggio Y-MRS a 3 settimane (misura di esito principale). La differenza col placebo è risultata statisticamente significativa col metodo LOCF (-10,3 vs -7,9), ma all'analisi col criterio dei casi osservati (OC, pazienti randomizzati con almeno una visita in corso di trattamento ai tempi prefissati) la differenza non ha raggiunto la significatività statistica (-13,0 vs -11,6)¹.

Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati negli studi a breve termine condotti nei pazienti con mania bipolare sono stati i disturbi extrapiramidali². Nella estensione a 40 settimane dello studio in cui l'asenapina è stata aggiunta al trattamento con litio e valproato, gli eventi avversi che hanno avuto frequenza doppia rispetto al placebo sono stati sedazione, sonnolenza, depressione/sintomi depressivi, ipoestesia e parestesia orale (l'asenapina ha proprietà anestetiche) e aumento ponderale⁸. La percentuale di pazienti con aumento di peso clinicamente significativo (+7% dal basale) è stata del 6,5% con asenapina e 0,6% con placebo². Negli studi di estensione di maggiore durata (9 settimane⁷ e 40 settimane⁹) l'incidenza degli effetti indesiderati è stata simile (77% vs 78%)⁷ o superiore (86% vs 79%)⁹ a quella osservata con olanzapina. Gli eventi avversi comuni, aventi una incidenza compresa tra l'1% e il 10%, sono stati insonnia, sedazione e depressione con asenapina, aumento di peso, sonnolenza e sedazione con olanzapina⁹.

Nel corso degli studi vi sono stati casi di sincope in corso di trattamento con asenapina^{1,2}. L'ipotensione ortostatica e la sincope derivano dalle proprietà di antagonista alfa₁-adrenergico del farmaco². In alcuni pazienti sono stati osservati anche aumenti dei livelli di prolattina.

Nel settembre 2011, la FDA ha emanato una nota di allerta sul rischio

di gravi reazioni allergiche associate all'uso dell'asenapina (negli USA, l'asenapina è in commercio dall'agosto 2009 e si calcola che i pazienti trattati siano stati circa 87.000)¹⁰. Al sistema di farmacovigilanza dell'agenzia regolatoria americana sono pervenute 52 segnalazioni di casi di reazioni di ipersensibilità di tipo I (alcuni comparsi dopo la prima dose del farmaco) comprendenti anafilassi, angioedema e distress respiratorio; 19 pazienti hanno richiesto il ricovero in ospedale. Nel post-marketing sono stati segnalati anche casi di ideazione suicidaria¹¹ e di sindrome neurolettica maligna¹².

Interazioni

In caso di somministrazione concomitante di un forte inibitore del CYP1A2 come la fluvoxamina si può verificare un aumento (superiore al 30%) delle concentrazioni ematiche dell'asenapina². Essendo un debole inibitore del CYP2D6, l'asenapina può a sua volta raddoppiare i livelli ematici della paroxetina (un substrato e un inibitore del CYP2D6)².

Costo

Un trattamento con asenapina, indipendentemente dal dosaggio, ha un costo mensile di 86,60 euro. Un analogo trattamento con olanzapina (10 mg al giorno) ha un costo di 57 euro, con aloperidolo (6 mg al giorno) di 16 euro.

L'asenapina è un nuovo antipsicotico di seconda generazione dal profilo beneficio/rischio negativo. Non approvata nel trattamento della schizofrenia per la scarsità e inconsistenza dei dati clinici disponibili, nell'unica indicazione registrata -il trattamento degli episodi maniacali associati al disturbo bipolare di tipo I- a fronte dell'incertezza legata alla dose ottimale, l'efficacia è risultata comunque modesta, inferiore a quella dell'olanzapina. Oltre agli eventi avversi tipici degli antipsicotici (dai sintomi extrapiramidali, all'aumento di peso, alla sedazione), anche più gravi (suicidalità e ipertermia maligna), il farmaco può provocare gravi reazioni allergiche (anafilassi compresa). Un ulteriore motivo di scetticismo riguarda l'aderenza dei pazienti alla doppia somministrazione sublinguale (indispensabile per la ridotta biodisponibilità dopo assunzione orale). Nel disturbo bipolare, l'alooperidolo rimane l'antipsicotico di riferimento¹³.

Bibliografia

1. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Sycrest (asenapine): Procedure No. EMEA/H/C/001177. www.ema.europa.eu.
2. Sycrest. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
3. Peeters P et al. Asenapine pharmacokinetics in hepatic and renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50:471-81.
4. Dubovsky SL et al. Short-term safety and pharmacokinetic profile of asenapine in older patients with psychosis. *J Geriatr Psychiatry* 2011; Jul 13 [Epub ahead of print].
5. McIntyre RS et al. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disord* 2009; 11:673-86.
6. McIntyre RS et al. Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord* 2010; 122:27-38.
7. McIntyre RS et al. Asenapine versus olanzapine in acute mania: a double-blind

extension study. *Bipolar Disord* 2009; 11:815-26.

8. Szegedi A et al. for Apollo Study Group. Asenapine as adjunctive treatment for acute mania associated with bipolar disorder: results of a 12-week core study and 40-week extension. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32:46-55.

9. McIntyre RS et al. Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study. *J Affect Disord* 2010; 126:358-65.

10. FDA Drug Safety Communication: serious allergic reaction reported with use of Saphris (asenapine maleate). September 1, 2011. www.fda.gov.

11. Jafferany M, Silverman MA. Suicidal ideation associated with asenapine use: a report of 2 cases. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31:534-5.

12. Singh N and Wise NW. Neuroleptic Malignant Syndrome after exposure to asenapine: a case report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010; 12:PCC. 10/00966.

13. Cipriani A et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2011; 378:1306-15.

Cabazitaxel

<p>Jevtana</p> <p>Flaconcino da 1,5 ml contenente 60 mg di cabazitaxel + flaconcino solvente da 4,5 ml</p> <p style="text-align: right;">€ 4.400,00 (prezzo ex-factory) con sconto negoziale € 3.971,00</p> <p>Classe H (solo uso ospedaliero). Monitoraggio intensivo</p>	<p style="text-align: center;">Sanofi-Aventis</p> <p>Indicazioni registrate: In combinazione con prednisone o prednisolone è indicato per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma della prostata metastatico ormono-refrattario, trattati in precedenza con un regime contenente docetaxel.</p> <p>Dosaggio: La dose raccomandata è di 25 mg/m² somministrata in forma di infusione endovenosa di 1 ora ogni 3 settimane in combinazione con prednisone o prednisolone 10 mg per via orale con somministrazione quotidiana durante il trattamento.</p>
---	--

Proprietà farmacologiche

Cabazitaxel è un nuovo taxano registrato tramite procedura centralizzata europea nel trattamento dei pazienti con carcinoma metastatico già trattati con docetaxel¹.

Come tutti i taxani, cabazitaxel si lega alla tubulina e ne favorisce l'assemblaggio a formare microtubuli, determinando l'inibizione della mitosi e della replicazione cellulare².

Dopo somministrazione endovenosa, cabazitaxel viene metabolizzato per oltre il 95% nel fegato dall'isoenzima CYP3A4 ed eliminato principalmente nelle feci sotto forma di metaboliti (alcuni dei quali attivi). L'emivita terminale è di 95 ore².

Efficacia clinica

Il carcinoma della prostata metastatico di solito è sensibile alla deprivazione androgenica. Il trattamento standard può essere chirurgico o farmacologico (analoghi dell'ormone di rilascio delle gonadotropine/antiandrogeni). La chemioterapia di prima linea è rappresentata dal docetaxel associato al prednisone che prolunga la sopravvivenza mediana di 2,5 mesi, ma a costo di molti effetti indesiderati potenzialmente gravi. Se il trattamento fallisce e la malattia progredisce, non vi è attualmente consenso sulla terapia di seconda linea. Talora viene impiegato il mitoxantrone (associato al prednisone) che non ha però un impatto favore-

vole dimostrato sulla sopravvivenza. L'agenzia europea, così come quella statunitense, ha approvato il cabazitaxel sulla base di un unico studio multicentrico comparativo³. Nello studio, 755 pazienti con carcinoma prostatico metastatico ormono-refrattario, trattati in precedenza con docetaxel, sono stati randomizzati a ricevere in aperto cabazitaxel (25 mg/m² per infusione endovenosa ogni 3 settimane) + prednisone orale (10 mg al giorno) oppure mitoxantrone (12 mg/m² per infusione endovenosa ogni 3 settimane) + prednisone orale (10 mg al giorno), entrambi per un massimo di 10 cicli³. Lo studio ha incluso pazienti (età media 68 anni) con carcinoma prostatico misurabile con i criteri RECIST o malattia non misurabile con livelli di PSA in aumento o comparsa di nuove lesioni e con Performance Status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) da 0 a 2. La mediana dei cicli di trattamento è stata 6 nel gruppo cabazitaxel e 4 nel gruppo mitoxantrone. La sopravvivenza globale (OS), che rappresentava il principale criterio di valutazione di efficacia, è risultata significativamente più lunga nel gruppo cabazitaxel (15,1 mesi) rispetto al gruppo mitoxantrone (12,7 mesi). Anche la sopravvivenza mediana libera da progressione (PFS) è risultata più lunga con cabazitaxel che con mitoxantrone (2,8 vs 1,4 mesi). Non sono emerse differenze tra i due bracci di trattamento nella progressione del dolore^{1,2}.

Effetti indesiderati

Nello studio comparativo, cabazitaxel si è associato ad un più elevato tasso di mortalità farmaco-correlata entro 30 giorni dall'ultima somministrazione (4,9% vs 1,9% con mitoxantrone)¹. Le cause del decesso dei 18 pazienti del gruppo cabazitaxel (n=371) sono state principalmente le complicazioni della neutropenia, gli eventi cardiaci e l'insufficienza renale¹. L'incidenza delle reazioni avverse più gravi è stata superiore nei pazienti con più di 75 anni (18% della popolazione)¹.

Tossicità ematologica. Nello studio, il più frequente effetto indesiderato è stata la neutropenia. L'incidenza di neutropenia clinica di grado ≥ 3 (grave o pericolosa per la vita) e di neutropenia febbrile è risultata più di 3 volte superiore nel gruppo cabazitaxel, rispettivamente 27,5% e 7,5% contro 8,4% e 1,3% nel gruppo mitoxantrone¹. La neutropenia è stata anche la maggiore responsabile delle sospensioni del trattamento (18,3% vs 8,4%) e le sue complicanze (infezioni, sepsi, shock settico) hanno avuto esito fatale in 7 pazienti¹. Una conta dei neutrofili inferiore a 1.500/mm³ rappresenta una controindicazione all'impiego del cabazitaxel².

Disturbi cardiaci. Nel gruppo cabazitaxel, 6 pazienti (1,6%) hanno manifestato aritmie cardiache di grado ≥ 3 contro nessuno del gruppo mitoxantrone. I 5 decessi (per insufficienza cardiaca, fibrillazione ventricolare, arresto cardiaco)³ si sono

verificati in pazienti selezionati senza fattori di rischio cardiovascolare: dallo studio erano stati infatti esclusi i pazienti con pregresso scompenso cardiaco congestizio o infarto miocardico negli ultimi 6 mesi, con aritmie cardiache, angina pectoris e/o ipertensione¹.

Disturbi gastrointestinali. Tutti gli eventi di grado ≥ 3 sono risultati significativamente più frequenti con cabazitaxel, dalla diarrea (6,2% vs 0,3%), alla nausea (1,9% vs 0,3%), al vomito (1,9% vs 0%), al dolore addominale (1,9% vs 0%)¹.

Patologie renali. 15 pazienti (4,1%) trattati con cabazitaxel hanno sviluppato insufficienza renale che è risultata fatale in 3 casi¹.

Altri effetti indesiderati più frequentemente associati all'uso di cabazitaxel sono stati la neuropatia periferica, sensoriale e motoria (13,5% vs 3,2% con mitoxantrone), l'astenia e l'affaticamento di grado ≥ 3 (4,6% e 4,9% vs 2,4% e 3%), l'anemia grave (3,5% vs 1,3%) e le reazioni da ipersensibilità comprendenti rash/eritema, ipotensione e broncospasmo (4,3%)¹.

Interazioni

Farmaci potenti induttori del CYP3A, come la claritromicina, gli antimicotici azolici e gli inibitori delle proteasi, possono aumentare le concentrazioni di cabazitaxel². Al contrario, farmaci potenti inibitori dell'enzima come rifampicina, carbamazepina e fenitoina possono ridurle².

Avvertenze

Per ridurre il rischio e la gravità delle reazioni da ipersensibilità, 30 minuti prima di ogni somministrazione di cabazitaxel va eseguito un regime di premedicazione composto da un

antistaminico (desclorfeniramina 5 mg o difenidramina 25 mg o equivalente), un corticosteroide (desametasone 8 mg o equivalente) e un H₂-antagonista (ranitidina o equivalente)². La scheda tecnica (RCP) raccomanda inoltre una profilassi con antiemetici (somministrabili per via orale o endovenosa secondo necessità) e un'adeguata idratazione (per prevenire complicanze come l'insufficienza renale)².

Costo

6 cicli di trattamento con cabazitaxel alla dose di 25mg/m² hanno un costo di 23.826 euro.

Cabazitaxel è un nuovo taxano che in pazienti con carcinoma prostatico metastatizzato resistente alla castrazione e in progressione dopo trattamento con docetaxel ha aumentato di circa 2,4 mesi l'aspettativa di vita in circa la metà dei pazienti. Questo vantaggio in termini di sopravvivenza è però avvenuto a spese di frequenti e gravi eventi avversi, talora mortali. Resta da stabilire come si confronti con l'abiraterone (di imminente commercializzazione), un farmaco orale avente la stessa indicazione e anch'esso dimostratosi in grado di prolungare la sopravvivenza, ma con un profilo di tossicità molto più rassicurante⁴.

Bibliografia

1. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Jevtana (cabazitaxel). EMEA/H/C/2018 20 January 2011. www.ema.europa.eu
2. Jevtana. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
3. Sartor AO et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for meta-

- static castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open label. *Lancet* 2010; 376:1147-54.
4. De Bono JS et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1995-2005.

Capsaicina transdermica

Qutenza

Astellas Pharma Europa

Cerotto 14 cm x 20 cm (280 cm²) contenente 179 mg di capsaicina (8% peso/peso) + 50 g gel detergente

€ 289,20
(prezzo ex-factory)

Il SSN rimborsa al massimo 4 cerotti per paziente.

Farmaco H (solo ospedaliero).

Indicazioni registrate: Trattamento del dolore neuropatico periferico negli adulti non diabetici da solo o in associazione ad altri medicinali per il trattamento del dolore.

Dosaggio: il cerotto deve essere applicato alle zone cutanee più dolenti e lasciato in sede per 30 minuti per i piedi (es. neuropatia associata all'infezione da HIV) e per 60 minuti per le altre sedi (es. nevralgia post-erpetica). Il trattamento può essere ripetuto ogni 90 giorni, in caso di persistenza o ricomparsa del dolore, usando sino ad un massimo di 4 cerotti.

Proprietà farmacologiche

Qutenza è una preparazione di capsaicina in cerotti registrata tramite procedura centralizzata europea il 15 maggio 2009 nel trattamento della nevralgia post-erpetica¹.

La capsaicina, un alcaloide contenuto nel peperoncino rosso, è un agonista altamente selettivo del recettore vanilloide 1 TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) presente sui nocicettori cutanei². All'inizio, l'applicazione di capsaicina causa una sensazione di puntura ed eritema dovuti al rilascio di neuropeptidi vasoattivi; in seguito, i nocicettori cutanei diventano meno sensibili ad una varietà di stimoli. Questo effetto di "desensibilizzazione" delle fibre nocicettive è sempre stato attribuito alla deplezione della sostanza P (neuropeptide implicato nella percezione sensitiva e trasmissione nocicettiva), ma i veri determinanti dell'analgesia indotta dal farmaco sembrano essere fattori quali la riduzione del potenziale di membrana, l'incapacità di trasporto di fattori neurotrofici con alterata fenotipizzazione e la retrazione delle terminazioni nervose epidermiche e dermiche³. Le sensazioni mediate dai nervi cutanei che non esprimono il TRPV1 rimangono inalterate, compresa la capacità di avvertire stimoli meccanici. Le alterazioni indotte dalla capsaicina sui nocicettori cutanei sono reversibili e la normale funzionalità (percezione di sensazioni nocive) viene ripristinata nel giro di settimane².

Secondo la scheda tecnica, durante l'applicazione di 1 ora nello strato epidermico e dermico viene assorbito l'1% di capsaicina². Poiché la quantità di capsaicina rilasciata dal cerotto ogni ora è proporzionale alla superficie di applicazione, si calcola che l'esposizione potenziale massima di capsaicina sia circa 0,12 mg/kg una volta ogni 3 mesi (la dose alimentare massima è 3,3 mg/kg/die)².

Efficacia clinica

Nevralgia post-erpetica

L'efficacia di una singola applica-

zione di 60 minuti del cerotto di capsaicina all'8% è stata valutata in 4 studi controllati, randomizzati, in doppio cieco, condotti in pazienti con nevralgia post-erpetica⁴⁻⁷. I pazienti, di età compresa tra 18 e 90 anni, con nevralgia da almeno 6 mesi, sono stati trattati con un cerotto di capsaicina all'8% o con un cerotto di capsaicina a ridotta concentrazione (0,04% per mantenere una adeguata cecità) e sono stati osservati per 8 settimane. In tutti gli studi, l'applicazione del cerotto è stata preceduta dal trattamento con un anestetico locale (lidocaina al 4% per 60 minuti). La misura di esito principale era rappresentata dalla variazione del punteggio NPRS (Numeric Pain Rating Scale, una scala di 11 punti dove 0 corrisponde ad assenza di dolore e 10 a dolore massimo) rispetto al basale (NPRS compreso tra 3 e 9). Era consentito il proseguimento di tutti i trattamenti analgesici in corso purché stabilizzati da almeno 3 mesi e non superiori a dosi equivalenti a 60 mg/die di morfina.

Nel primo studio, i pazienti trattati col cerotto di capsaicina (n=206) hanno ottenuto un miglioramento significativamente maggiore del dolore rispetto ai controlli (n=196) dalla 2^a alla 8^a settimana⁴. La riduzione media del punteggio NPRS rispetto al basale è risultata 29,6% vs 19,9%, con una differenza del 9,7% a favore della capsaicina. La percentuale di pazienti che hanno riportato una riduzione del dolore $\geq 30\%$ è stata più alta nel gruppo capsaicina che nel gruppo di controllo, ma la differenza non ha raggiunto la significatività statistica.

Nel secondo studio, dal giorno 8 al giorno 28 dopo l'applicazione del cerotto, la riduzione media del punteggio NPRS è stata 32% nei pazienti trattati con capsaicina (n = 214) e 24,4% nel gruppo di controllo (n = 204), pari ad una differenza (statisticamente significativa) di 8,1%⁵.

Nel terzo studio, condotto su 155 pazienti, non sono emerse differenze significative tra il gruppo capsaicina e il gruppo di controllo nella attenuazione del dolore nel periodo compreso tra la 2^a e l'8^a settimana (-36,5% vs -29,9% nel

punteggio NPRS)⁶.

Un altro RCT, con estensione in aperto, ha valutato gli effetti di ripetute applicazioni del cerotto⁷. Ha incluso 44 pazienti suddivisi in 3 gruppi: 6 pazienti sono stati trattati in aperto col cerotto di capsaicina, 38 sono stati randomizzati al cerotto di capsaicina (n=26) o al cerotto "placebo" (n=12). I pazienti sono stati osservati per 4 settimane e sono state confrontate le variazioni dei punteggi medi mattutini e serali dell'NPRS a partire dal giorno 8 sino al giorno 28. I risultati della fase in doppio cieco hanno visto prevalere la capsaicina che ha ridotto significativamente il punteggio NPRS del 32,5% rispetto al gruppo di controllo che ha fatto registrare una diminuzione del 4,4%. 24 pazienti hanno partecipato alla estensione in aperto (sino ad un massimo di 48 settimane) durante la quale potevano utilizzare un secondo cerotto di capsaicina dopo almeno 12 settimane dal primo e di seguito altri 2 cerotti a distanza di 6 settimane l'uno dall'altro. La riduzione media del punteggio NPRS è stata del 30%-34% indipendentemente dal numero di cerotti applicati.

Nevralgia HIV-correlata

La capsaicina topica è stata valutata nel trattamento della neuropatia distale associata ad infezione da HIV in 2 RCT in doppio cieco aventi come misura di esito principale le variazioni del punteggio NPRS e un follow up di 12 settimane⁸⁻⁹.

Nel primo studio, realizzato su 307 pazienti, il cerotto di capsaicina all'8% applicato sul piede dolente ha ridotto il dolore in misura statisticamente significativa rispetto al cerotto di controllo solo quando l'applicazione è durata 30 e 90 minuti, non 60 minuti⁸.

Nel secondo studio, 332 pazienti sono stati trattati con una singola applicazione ai piedi della durata di 30 o 60 minuti del cerotto all'8%, mentre 162 sono stati trattati col cerotto a bassa concentrazione (0,04%)⁹. Dalla settimana 2 alla settimana 12, la differenza tra i due gruppi nella riduzione del dolore secondo il punteggio NPRS non è risultata statisticamente significativa dopo l'applicazione di

30 minuti (-26,2% vs -19,1%) né dopo l'applicazione di 60 minuti (-32,8% vs -30,0%).

Effetti indesiderati

Negli studi controllati, il 67% dei pazienti sottoposti a trattamento col cerotto di capsaicina ha manifestato eventi avversi associati al farmaco². Gli effetti indesiderati più frequenti sono stati dolore, bruciore, eritema, prurito, edema, nella sede di applicazione. Queste reazioni sono state per lo più di carattere transitorio e di intensità lieve-moderata, ma hanno reso spesso necessario un trattamento analgesico di salvataggio e il raffreddamento locale durante l'ora di applicazione del cerotto e nei 5 giorni successivi¹⁰.

In alcuni pazienti, l'aumento del dolore durante e dopo il trattamento ha causato un incremento della pressione arteriosa (in media <10 mmHg) ritornata nella norma due ore dopo l'applicazione del cerotto. Per i pazienti con ipertensione non controllata o con storia recente di eventi cardiovascolari è necessario tenere conto del rischio di reazioni indesiderate cardiovascolari indotte dal potenziale stress della procedura².

In seguito alla somministrazione di capsaicina sono state segnalate

alterazioni minori e temporanee della funzione sensoriale (es. della percezione del calore)².

Avvertenze

I cerotti di capsaicina devono essere applicati da un medico o da un operatore sanitario sotto il controllo di un medico. Per maneggiare i cerotti e pulire le zone da trattare vanno utilizzati esclusivamente guanti in nitrile (i guanti in lattice non garantiscono una protezione adeguata)². Il cerotto deve essere impiegato solo sulla pelle asciutta e intatta e non sul viso. L'area dolente deve essere pretrattata (oltrepassandola di 1-2 cm) con un anestetico locale (es. lidocaina al 2,5% o 4%) per ridurre i fastidi associati all'applicazione. Il cerotto va lasciato in sede per 30 minuti se si tratta di un piede (neuropatia associata ad infezione da HIV) e per 60 minuti per altre sedi (nevralgia post-erpetica). Il cerotto deve essere staccato con delicatezza e lentamente arrotolandolo verso l'interno per ridurre al minimo i rischi di aerosolizzazione della capsaicina (l'inalazione può provocare tosse, dispnea o starnuti). Dopo aver staccato il cerotto, sulla zona trattata va applicato abbondantemente il gel detergente (allegato alla confezione) e lasciato in sede per al-

meno un minuto. Il gel detergente contiene butilidrossianisolo che può causare reazioni cutanee locali (dermatite da contatto) o irritazione degli occhi e delle mucose. Dopo aver rimosso il gel con una garza asciutta per togliere eventuali residui di capsaicina dalla pelle, l'area va lavata con acqua e sapone.

Costo

Una singola applicazione di capsaicina in cerotto ha un costo di 289,20 euro; le 4 applicazioni massime a carico del SSN superano i 1.156 euro.

Il cerotto di capsaicina all'8% ha dimostrato di ridurre il dolore in misura clinicamente poco significativa in pazienti con neuropatia post-erpetica o associata a infezione da HIV. L'irritazione locale causata dal farmaco è tale da richiedere che l'applicazione avvenga sotto stretto controllo specialistico. Oltre che scarsamente efficace, mal tollerato e poco maneggevole, ha un costo elevato.

Bibliografia

1. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Qutenza. Procedure N0. EMEA/H/C/000909. www.emea.europa.eu.
2. Qutenza. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
3. Anand D and Bley K. Topical capsaicin for pain management: Therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *Br J Anest* 2011; 107:490-502.
4. Backonja M et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol* 2008; 7:1106-12.
5. Irvin GA et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia. *Pain Med* 2011; 12:99-109.
6. Webster LR et al. Effect of duration of postherpetic neuralgia on efficacy analyses in a multicenter, randomized, controlled study of NGX-

- 4010, an 8% capsaicin patch evaluated for the treatment of postherpetic neuralgia. *BMC Neurol* 2010; 10:92.
7. Backonja M et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind, controlled study with an open-label extension. *Pain Med* 2010; 11:600-8.
8. Simpson DM et al. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology* 2008; 70:2305-13.
9. Clifford DB et al. A randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a capsaicin 8% dermal patch, for the treatment of painful HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59:126-33.
10. Simpson DM et al. Long-term safety of NGX-4010, a high concentration capsaicin patch, in patients with peripheral neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39:1053-64.

Pazopanib

<p>Votrient</p> <p>30 compresse 200 mg 30 compresse 400 mg</p> <p>Classe H. Farmaco ospedaliero esitabile a carico del cittadino su ricetta non ripetibile di oncologo o internista. Monitoraggio intensivo.</p>	<p>GlaxoSmithKline</p> <p>€ 778,81 € 1.557,63 (prezzi ex-factory, comprensivi degli sconti negoziali)</p>	<p>Indicazioni registrate: <i>Trattamento di prima linea del carcinoma renale (RCC) avanzato e nei pazienti che hanno ricevuto in precedenza una terapia a base di citochine per malattia avanzata.</i></p> <p>Dosaggio: <i>La dose raccomandata è di 800 mg una volta al giorno.</i></p>
---	--	---

Proprietà farmacologiche

Pazopanib è un farmaco antiangiogenetico orale approvato con procedura centralizzata europea nel trattamento di prima linea del carcinoma renale in fase avanzata e nei pazienti pre-trattati con citochine¹.

Pazopanib inibisce in misura dose-dipendente molteplici tirosin-kinasi associate al recettore del Vascular Endothelial Growth Factor (VEGFR), del Platelet-Derived Growth Factor (PDGFR) e dello stem cell factor (c-KIT), tutte proteine-chiave coinvolte nei processi di angiogenesi, crescita tumorale e sopravvivenza cellulare². Dopo somministrazione orale, pazopanib raggiunge le concentrazioni plasmatiche massime dopo una mediana di 3,5 ore³. Metabolizzato a livello epatico principalmente dal CYP3A4 e in misura minore dal CYP1A2 e CYP2C8, viene eliminato quasi totalmente con le feci (95%). L'emivita è di 30,9 ore³.

Nei pazienti con insufficienza epatica moderata (definita come aumento della bilirubina da 1,5 a 3 volte sopra il limite normale) la scheda tecnica raccomanda una dose ridotta di pazopanib pari a 200 mg una volta al giorno³.

Efficacia clinica

Il carcinoma renale rappresenta il 2-3% di tutte le neoplasie maligne e colpisce gli uomini in misura doppia rispetto alle donne. Al momento della diagnosi, il 30% circa dei pazien-

ti presenta una malattia localmente avanzata o metastatica⁴; questi pazienti hanno solo 10 probabilità su 100 di essere ancora vivi dopo 5 anni⁵. Il trattamento elettivo del carcinoma renale localizzato è la resezione chirurgica (nephrectomia totale o parziale a seconda delle dimensioni del tumore)⁴. Nei casi di malattia localmente avanzata o metastatica, l'interferone alfa utilizzato come prima scelta aumenta la sopravvivenza mediana di circa 4 mesi, ma la metà dei pazienti muore entro un anno e gli eventi avversi incidono negativamente sulla qualità di vita (sintomi simil-influenzali, astenia, anoressia, disfunzioni tiroidee, depressione)⁶. Sunitinib e sorafenib sono i primi inibitori multichinasici orali. In seconda linea non mostrano grandi vantaggi rispetto all'interferone alfa: prolungano la progressione libera da recidiva di circa 6 mesi⁷ e causano importanti effetti indesiderati cutanei (eritrodismestesia palmo-plantare) e cardiovascolari (ipertensione arteriosa, emorragie, eventi trombotici)⁸. Pur in assenza di studi di confronto diretto, sunitinib è il farmaco raccomandato dalle linee-guida del NICE inglese⁹ e attualmente più utilizzato in prima linea, ma non vi sono prove che sia più efficace o meglio tollerato rispetto agli altri (è in corso uno studio "testa a testa" di non inferiorità tra pazopanib e sunitinib)¹⁰. Pazopanib rappresenta un'ulteriore alternativa sia nel trattamento di prima linea che nei pazienti refrattari alle citochine.

L'efficacia di pazopanib è stata valu-

tata in un solo studio clinico controllato, randomizzato, in doppio cieco, condotto su 435 pazienti con carcinoma renale localmente avanzato o metastatico, l'89% dei quali nephrectomizzato, il 54% naive al trattamento, il 47% pre-trattato con interferone alfa o interleukina-2¹¹. Tutti i pazienti presentavano una istologia a cellule chiare o prevalentemente a cellule chiare; la metà aveva 3 o più organi coinvolti dalla malattia: polmone (74%) e/o linfonodi (54%) erano le principali localizzazioni metastatiche. I pazienti, con performance status (PS) da 0 a 1, sono stati trattati in rapporto 2:1 con pazopanib 800 mg una volta al giorno o con placebo sino a progressione della malattia, morte o tossicità inaccettabile. La misura di esito primaria, la sopravvivenza mediana libera da progressione (progression free survival, PFS), valutata con un esame radiologico sull'intera popolazione in studio, è risultata significativamente più lunga nel gruppo pazopanib rispetto al gruppo placebo (9,2 vs 4,2 mesi). Ad una analisi pianificata per sottogruppi, la PFS è stata 11,1 vs 2,8 mesi nei pazienti naive e 7,4 vs 4,2 mesi nei pazienti trattati in precedenza con citochine¹¹. Nell'intera popolazione, il tasso di risposta è stato del 30% (vs 3% con placebo) e la durata mediana di 58,7 mesi; nei pazienti naive la percentuale di risposta è stata del 32%, in quelli pre-trattati del 29%. Una analisi ad interim predefinita, realizzata dopo 176 casi di morte, non ha dimostrato differenze nella sopravvivenza totale (overall survi-

val, OS) tra i due gruppi (circa 20 mesi), ma è necessario attendere l'analisi finale prevista su 287 decessi prima di poter trarre conclusioni su questo end point.

Non si sono osservate differenze statisticamente significative tra i gruppi nella qualità di vita sulla base di questionari validati come EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) e EuroQoL EQ-5D.

Effetti indesiderati

Pazopanib presenta un profilo di effetti indesiderati simile a quello degli altri farmaci anti-angiogenetici inibitori multichinasi, in particolare ipertensione, trombosi arteriosa, cardiomiopatia, ritardata guarigione delle ferite, perforazioni intestinali e proteinuria¹².

Negli studi pubblicati, il tasso di sospensioni del trattamento per tossicità intollerabile è stato del 19% con sunitinib in prima linea (vs 23% con interferone alfa)¹³; del 4% con sorafenib in seconda linea (vs 4% con placebo)⁸ e del 14% con pazopanib (vs 3% con placebo)¹¹.

Nello studio registrativo, pazopanib ha causato eventi avversi cardiovascolari attesi in base al suo meccanismo d'azione, comprendenti ipertensione arteriosa (40% vs 10% con placebo), emorragie (11% vs 6%), infarto miocardico o cardiopatia ischemica (3% vs 0%), ictus (2% vs 0%)¹. Un prolungamento del QT di almeno 500 ms si è verificato nell'1% dei pazienti (con 2 casi di torsione di punta) trattati con pazopanib contro nessuno di quelli trattati con placebo³.

L'astenia ha avuto una incidenza del 19% contro l'8% osservato con placebo.

Gli effetti indesiderati gastrointestinali sono consistiti in diarrea (52%

vs 9% con placebo), nausea (26% vs 9%), vomito (21% vs 8%), anoressia (22% vs 10%); nel gruppo pazopanib si sono registrati 3 casi di perforazione intestinale o fistola gastrointestinale (1%) contro nessuno nel gruppo placebo¹.

L'incidenza di eritrodissesia palmo-plantare è stata del 6% (vs 1% con placebo); un cambiamento del colore dei capelli si è verificato nel 38% dei pazienti trattati con pazopanib (vs 3% di quelli trattati con placebo). Aumenti dell'alanina aminotransferasi, ALT (53% vs 22%), dell'aspartato amino transaminasi, AST (53% vs 19%) e iperbilirubinemia (3% vs <1%) sono state le alterazioni più comuni degli esami di laboratorio. Un incremento dell'ALT 3 volte superiore il limite massimo di normalità si è verificato in 52 pazienti (18%) e in 45 si è normalizzato alla riduzione della dose o alla sospensione del

trattamento.

Le anomalie ematologiche sono consistite principalmente in leucopenia (2%), neutropenia (3%) e trombocitopenia (4%)³.

Altri eventi avversi comuni agli inibitori della tirosin-chinasi sono stati proteinuria (7%) e ipotiroidismo (4%)³.

Nel gruppo pazopanib ci sono stati 4 decessi considerati attribuibili al farmaco: un ictus ischemico, una emorragia gastrointestinale, una perforazione intestinale, una insufficienza epatica¹.

Controindicazioni

Pazopanib è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave³.

Costo

Farmaco	Dosaggio	Costo per 24 settimane €
Pazopanib	800 mg una volta al giorno	17.445 (in caso di fallimento terapeutico entro o immediatamente dopo le 24 settimane di terapia è previsto il rimborso del farmaco utilizzato)
Sunitinib	50 mg una volta al giorno per 4 settimane, seguiti da 2 settimane di sospensione	15.991 (considerando la gratuità di una confezione per ogni nuovo paziente)
Sorafenib	400 mg 2 volte al giorno	15.647 (considerando lo sconto 50% per i primi 3 mesi di terapia)

Pazopanib è il terzo inibitore multichinasi orale indicato nel trattamento del carcinoma renale avanzato. In prima linea e nei pazienti in progressione dopo interferone alfa, il farmaco aumenta il tasso di risposta oggettiva rispetto al placebo, ma dalle analisi preliminari non si evince un miglioramento della sopravvivenza totale e della qualità di vita. Ad un confronto indiretto non sembrano sussistere differenze con sunitinib e sorafenib in termini di efficacia e tollerabilità. Lo studio in corso di "non inferiorità" con sunitinib difficilmente consentirà di definire meglio il suo ruolo in terapia.

Bibliografia

- European Medicines Agency. European Public Assessment report for pazopanib (Votrient). EMEA/H/C/001141. 14 June 2010. www.ema.europa.eu.
- Faivre S et al. Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6:734-45.
- Votrient. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
- Escudier B, Katana V; ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl. 5:v137-9.
- Gore ME et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded access trial. *Lancet Oncol* 2009; 10:757-63.
- Motzer RJ et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:115-24.
- Escudier B et al. Cytokines in metastatic renal cell carcinomas: is it useful to switch to interleukin-2 or interferon alpha after failure of a first treatment? Group Français d'Immunothérapie. *J Clin Oncol* 1999; 17:2039-43.

- Escudier B et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:125-34.
- National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009. Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. NICE technology appraisal guidance 178. www.nice.org.uk.
- Pazopanib versus sunitinib in the treatment of locally advanced and/or metastatic renal cell carcinoma (COMPARZ). <http://clinicaltrials.com>.
- Stemberg CN et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:1061-8.
- Chen HX and Cleck JN. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6:465-77.
- Motzer RJ et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:3584-90.

Prucalopride

Resolor	Shire Italia	Indicazioni registrate: <i>Trattamento sintomatico della costipazione cronica nelle donne a cui i lassativi non riescono a fornire adeguato sollievo.</i>
14 compresse 1 mg	€ 35,58	Dose: 2 mg una volta al giorno con o senza cibo, a qualsiasi ora del giorno.
14 compresse 2 mg	€ 49,91	
28 compresse 1 mg	€ 49,91	
28 compresse 2 mg	€ 99,35	
Classe C. Ricetta ripetibile. Monitoraggio intensivo		

Proprietà farmacologiche

La prucalopride è un agonista selettivo dei recettori 5-HT₄ della serotonina con effetti enterocinetici, registrato tramite procedura centralizzata europea nel trattamento della costipazione cronica¹.

Il farmaco, anche se recente, in realtà non è nuovo. La Janssen ha condotto le prime sperimentazioni cliniche sulla prucalopride alla fine degli anni '90. In quegli anni, la stessa ditta produttrice aveva commercializzato la cisapride, un altro procinetico agonista dei recettori 5HT₄ della serotonina, prima soggetto a forti limitazioni prescrittive poi ritirato a causa delle aritmie cardiache potenzialmente mortali legate al suo impiego. Durante questo periodo, gli studi in corso sulla prucalopride sono stati interrotti, probabilmente per i rischi osservati con la cisapride, ma dopo la seconda metà del 2000 sono ripresi grazie ad un accordo con la Move-tis. Nel 2007, il tegaserod, un altro agonista dei recettori serotoninergici 5HT₄ approvato nel 2002 dalla FDA nel trattamento della stipsi nelle donne con sindrome del colon irritabile e della stipsi cronica in adulti con età inferiore ai 65 anni, veniva ritirato dal mercato². Una analisi post-marketing, non pubblicata, dei primi studi clinici aveva infatti mostrato una frequenza più elevata di eventi cardiovascolari

gravi (comprendenti angina, infarto miocardico e ictus) nei pazienti che avevano assunto tegaserod rispetto a quelli trattati con placebo. Su oltre 11.600 pazienti trattati con tegaserod, 13 (0,11%) avevano avuto un evento ischemico contro solo un paziente su più di 7.000 trattati con placebo (0,01%)². Secondo la ditta produttrice, prucalopride sarebbe esente da questi rischi in virtù di una maggiore selettività recettoriale rispetto a cisapride e tegaserod.

Dopo somministrazione orale, la prucalopride viene ben assorbita (biodisponibilità > 90%) e raggiunge le concentrazioni plasmatiche massime in 2-3 ore, con steady state entro 3-4 giorni³. Viene eliminata principalmente con le urine per lo più come farmaco immodificato (60%). L'emivita è di circa 24 ore. Negli anziani e nei soggetti con insufficienza renale lieve-moderata, i livelli ematici del farmaco risultano maggiori del 25-50%³ e richiedono una riduzione della dose.

Efficacia clinica

La stitichezza è un problema comune soprattutto nelle donne e negli anziani. La variabilità fisiologica nella frequenza delle defecazioni è talmente ampia da renderne non univoca la definizione stessa⁴. La diagnosi di stitichezza cronica viene fatta generalmente sulla base di

sintomi che includono meno di 3 evacuazioni intestinali alla settimana, con presenza di feci dure e difficili da eliminare. La stitichezza può essere indotta da farmaci (es. oppioidi, triciclici, calcio-antagonisti) o da disordini funzionali od organici (es. ipercalcemia, ipotiroidismo, morbo di Parkinson)⁴. Ad esclusione degli anziani e dei pazienti allettati, nei quali la stitichezza cronica può causare la formazione di fecalomi e "falsa diarrea", negli altri soggetti non comporta rischi di rilievo. Quando le modificazioni alimentari (dieta ricca di fibre) e comportamentali (assunzione abbondante di liquidi, esercizio fisico regolare) risultano inadeguate, si possono impiegare regolarmente, anche per lunghi periodi, lassativi formanti massa come lo psillio e l'ispagula e lassativi osmotici (es. lattulosio, lattitolo, macrogol)^{4,5}. I lubrificanti (es. olio di vaselina) e gli stimolanti (es. bisacodile, senna, picosolfato) dovrebbero essere usati per brevi periodi a causa dei loro effetti indesiderati⁴. I lassativi per via rettale (supposte o clisteri) possono essere utili occasionalmente per un sollievo rapido, in caso di difficoltà defecatorie o per la riabilitazione intestinale⁴. Ad oggi non esiste consenso su quale farmaco si debba utilizzare nei soggetti che non rispondono ai lassativi.

L'efficacia della prucalopride è stata valutata in 3 studi randomizzati, in

doppio cieco, controllati con placebo⁶⁻⁸; un quarto RCT è stato condotto su una popolazione anziana⁹. I tre studi hanno arruolato soggetti adulti dai 17 ai 95 anni (età media 47 anni), prevalentemente donne (88%), con costipazione cronica (durata media 20 anni) senza cause iatrogene, funzionali od organiche. I soggetti dovevano presentare da almeno 6 mesi non più di 2 movimenti intestinali "spontanei" (a distanza di oltre 24 ore dall'assunzione di un lassativo) per settimana, accompagnati (in almeno un quarto delle occasioni) da sintomi quali intenso sforzo alla defecazione, feci dure, sensazione di incompleta evacuazione⁶⁻⁸. Il precedente uso di lassativi non rientrava tra i criteri di inclusione e non tutti gli studi hanno riportato quanti soggetti avessero tentato prima l'uso di lassativi, quali e per quanto tempo, né il grado di soddisfazione al trattamento. Durante lo studio non era ammesso l'uso di lassativi, ma in caso di assenza di evacuazioni per 3 giorni consecutivi era possibile assumere bisacodile come "salvataggio". Gli studi hanno coinvolto un totale di 1.974 soggetti (620 il primo studio⁶, 713 il secondo⁷, 641 il terzo⁸) randomizzati a prucalopride 2 mg o 4 mg una volta al giorno o a placebo per 12 settimane. La misura di esito primaria era rappresentata dalla percentuale di soggetti che riportavano una normalizzazione dei movimenti intestinali definita come una media di 3 o più movimenti spontanei e completi dell'intestino (Spontaneous Complete Bowel Movements, SCBM) per settimana nell'arco del periodo di trattamento di 12 settimane. La prucalopride si è dimostrata statisticamente più efficace del placebo nell'end point primario, senza vantaggi dose-dipendenti. I dati cumulativi dei 3 studi e una analisi post-hoc per sottogruppi, circoscritta alla dose di 2 mg e alle donne, indicano che la percentuale dei soggetti che alla 12^a settimana raggiungono una media di SCBM ≥ 3 per settimana è del 23,6% contro l'11,3% con placebo¹. La differenza non è stata significativa negli uomini, probabilmente per l'insufficiente potenza statistica (gli uomini erano soltanto 155); questo ha portato alla limi-

tazione d'impiego del farmaco alle donne². La percentuale di soggetti che hanno ottenuto almeno un movimento intestinale in più per settimana (end point secondario) è stata del 43,1% nel gruppo prucalopride 2 mg e del 24,6% nel gruppo placebo¹.

Nonostante i risultati depongono a favore dell'efficacia della prucalopride, va sottolineato come solo un quarto dei soggetti arruolati abbia raggiunto l'end point primario e come il farmaco non abbia ridotto tangibilmente l'assunzione di lassativi di salvataggio: la differenza tra i due gruppi è consistita in meno di una compressa di bisacodile alla settimana anziché due (1,1 vs 1,9). In un altro studio randomizzato, in doppio cieco, 303 soggetti tra i 64 e i 95 anni (età media 76 anni) in maggioranza donne (70%) che soffrivano di stitichezza cronica da oltre 20 anni, sono stati trattati con prucalopride 1 mg, 2 mg, 4 mg o con placebo per 4 settimane⁹. Dopo 4 settimane, la percentuale di soggetti che ha raggiunto la normalizzazione dei movimenti intestinali (SCBM ≥ 3 per settimana) è stata 39,5% (1 mg), 32,0% (2 mg) e 31,6% (4 mg) contro 20,0% con placebo; la differenza è risultata statisticamente significativa solo con la dose da 1 mg⁹.

Effetti indesiderati

Gli eventi avversi della prucalopride sono stati valutati su oltre 2.700 soggetti con stitichezza cronica trattati con dosi giornaliere da 0,5 a 4 mg in studi clinici di fase II e di fase III controllati con placebo¹. Gli effetti indesiderati più frequenti sono stati mal di testa e sintomi gastrointestinali (dolore, nausea, diarrea), ciascuno dei quali ha interessato il 20% circa dei soggetti. Questi disturbi si sono manifestati soprattutto all'inizio del trattamento e di solito sono scomparsi entro alcuni giorni di uso continuato. Le palpitazioni sono state più frequenti nei soggetti trattati con la dose più alta di prucalopride (1,9% con 4 mg) rispetto a quelli trattati con placebo (0,7%)^{1,3}. Secondo l'Agenzia europea (EMA) non si posso-

no trarre conclusioni definitive sul meccanismo eziologico. Il primo giorno del trattamento è accompagnato da un piccolo aumento della frequenza cardiaca (osservato insieme ad un aumento della pressione arteriosa anche nell'animale)^{1,3} e questo, combinato coi sintomi gastrointestinali e/o con la cefalea, in alcuni soggetti potrebbe contribuire alla comparsa delle palpitazioni. L'associazione con eventi cardiovascolari gravi è difficile da dimostrare e non è sostenuta dai dati clinici disponibili: l'incidenza di eventi ischemici è risultata bassa, paragonabile a quella del placebo (0,2% vs 0,1%)¹.

Durante gli studi non sono stati segnalati casi di prolungamento del QT e i due studi disegnati per valutare gli effetti della prucalopride sull'intervallo QT hanno coinvolto soggetti altamente selezionati e non erano in grado di rilevare questo evento¹. Di fatto, il rischio di un prolungamento del QT con le sequele correlate- aritmia ventricolare ed eventi ischemici- non si può escludere e la stessa scheda tecnica raccomanda di usare la prucalopride con cautela in pazienti che assumono farmaci concomitanti che causano un prolungamento del QT³. Gli effetti avversi cardiovascolari del farmaco sono oggetto di un piano specifico di monitoraggio post-marketing dell'EMA.

Gravidanza

Durante gli studi clinici sono stati osservati casi di aborto spontaneo che, pur in assenza di una relazione di causalità certa col farmaco, hanno portato alla raccomandazione di non impiegare la prucalopride in gravidanza^{1,3}.

Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi durante il trattamento con prucalopride³.

Interazioni

La prucalopride è un substrato per la glicoproteina P e l'impiego concomitante di potenti inibitori di questa molecola di trasporto (es. antimicotici azolici, ciclosporina)

Prucalopride

può comportare un aumento delle sue concentrazioni plasmatiche¹.

Costo

La prucalopride è un farmaco soggetto a ricetta medica non ripetibile ed è a totale carico del cittadino, come tutti i lassativi. I lassativi sono medicinali OTC o SOP, perciò soggetti costi di vendita discrezionali da parte della farmacia. Il confronto tiene conto di un loro prezzo medio.

Farmaco	Dose	Costo/die (€)	Costo/anno (€)
Prucalopride	1 o 2 mg al giorno	1,8-3,5	650-1295
Ispagula Husk (es. <i>Fibrolax</i>)	2 buste al giorno	0,9	347
Sterculia (es. <i>Normacol</i>)	2-4 buste al giorno	0,7-1,4	255-510
Lattulosio (es. <i>Duphalac</i>)	10-30 ml al giorno	0,3-1,0	128-384
Macrogol 3350 (es. <i>Movicol</i>)	1-2 buste al giorno	0,5-1,1	206-412
Macrogol 4000 (es. <i>Isocolan</i>)	1-2 buste al giorno	1-2	365-730
Picosolfato (es. <i>Guttalax</i>)	2-3 capsule al giorno	0,4-0,7	165-248
Bisacodile (es. <i>Normalene</i>)	2-3 cpr al giorno	0,5-0,7	175-263

La prucalopride è un agonista dei recettori 5-HT₄ della serotonina proposto come enterocinetico nel trattamento della stitichezza cronica nelle donne in cui i lassativi non riescono a fornire alcun sollievo. Ha una efficacia clinica modesta (la maggior parte dei soggetti non risponde al farmaco) e non riduce tangibilmente il ricorso ai lassativi, con una scarsa tollerabilità durante i primi giorni di trattamento. Per di più, i rischi cardiovascolari legati ad un uso continuativo non sono sufficientemente documentati: farmaci con azioni simili sui recettori della serotonina come cisapride e tegaserod, sono stati ritirati dal commercio per i gravi eventi ischemici cardiovascolari. Può essere pericoloso se usato in gravidanza. Ha un costo molto alto. Il profilo beneficio/rischio ne sconsiglia l'uso nella stitichezza cronica in cui è più prudente continuare ad usare i lassativi di massa.

Bibliografia

1. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Resolor. EMEA/H/C/1012. www.ema.europa.eu.
2. Tegaserod ritirato dal mercato. *The Medical Letter* 2007; XXXVI:52.
3. Resolor. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
4. Constipation in Martindale The Complete Drug Reference. The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com (accesso 4/2012).
5. NHS Clinical Knowledge Summaries, 2011. Constipation-management. www.cks.nhs.uk (accesso 4/2011).
6. Camilleri M et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 2008; 358:2344-54.
7. Tack J et al. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut* 2009; 58:357-65.
8. Quigley EM et al. Clinical trial: the efficacy, impact of quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation- a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:315-28.
9. Muller-Lissner S et al. A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22:991-9.

Velaglucerasi alfa

Vpriv

Shire Pharmaceutical

Flac. polvere per infusione e.v. 200 UI 664,38 €
Flac. polvere per infusione e.v. 400 UI 1.328,77 €

(prezzi ex-factory
comprensivo degli sconti negoziali)

Conservare in frigorifero (2°C-8°C)
Classe H.

Indicazioni registrate: Terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti affetti da malattia di Gaucher di tipo 1.

Dosaggio: 60 Unità/kg da somministrare a settimane alterne.

Proprietà farmacologiche

Vpriv è una preparazione per somministrazione endovenosa contenente velaglucerasi alfa registrata con procedura centralizzata europea nella terapia enzimatica sostitutiva dei pazienti affetti da malattia di Gaucher di tipo 1¹.

Somministrata per via endovenosa, velaglucerasi alfa presenta un profilo farmacocinetico lineare. Nei primi 20 minuti dell'infusione di 1 ora, le concentrazioni plasmatiche aumentano rapidamente prima di raggiungere il massimo tra i 40 e i 60 minuti². Al termine dell'infusione, i livelli di velaglucerasi scendono rapidamente con una emivita di 5-12 minuti.

Efficacia clinica

La malattia di Gaucher è una malattia autosomica recessiva dovuta alle mutazioni del gene GBA che provocano una carenza dell'enzima lisosomiale beta-glucocerebrosidasi deputato alla decomposizione del glucocerebroside (sostanza proveniente dalla degradazione cellulare) in zuccheri (glucosio) e grassi (glucosilceramide) riutilizzabili³. Questa carenza causa un accumulo di glucocerebroside principalmente a livello dei macrofagi, che crescono di dimensioni ("cellule di Gaucher") e si concentrano soprattutto nella milza, nel fegato e nel midollo osseo, alterando le normali funzioni di questi organi³. L'accumulo di glucocerebroside nel fegato e nella milza provoca organomegalia. Il coinvolgimento osseo causa dolore, osteoporosi, osteopenia. I depositi nel midollo osseo e il sequestro splenico determinano anemia e piastrinopenia.

Nell'Europa occidentale, sono stati documentati tassi di prevalenza alla nascita compresi tra 1:57.000 e 1:111.000 che si tradurrebbero in una prevalenza nella popolazione generale di 1:100.000.

La malattia di Gaucher è stata classificata in tre fenotipi principali in base alla presenza di un interessamento neurologico e alla sua gravità. La malattia di tipo 1 (95% circa dei casi) non coinvolge il Sistema

Nervoso Centrale e risulta estremamente variabile per segni e sintomi (anemia, piastrinopenia, splenomegalia, patologia ossea) e decorso anche tra individui con lo stesso genotipo. Nella malattia di tipo II, le gravi manifestazioni neurologiche sono rapidamente ingravescenti e i soggetti colpiti non superano il secondo anno di vita (neuropatia acuta). La malattia di tipo III associa i segni e i sintomi della variante non neuropatica (tipo I) a disturbi neurologici lentamente progressivi (neuropatia cronica).

Attualmente sono disponibili 2 trattamenti specifici per la malattia di Gaucher. Il primo è rappresentato dalla terapia enzimatica sostitutiva per via endovenosa con imiglucerasi (Cerezyme), l'enzima di sintesi ottenuto con la tecnologia del DNA ricombinante da cellule ovariche di criceto cinese. Si tratta del trattamento elettivo, ma nel 2009, la contaminazione virale nello stabilimento di produzione ha portato ad una drammatica riduzione degli approvvigionamenti e ad una carenza del farmaco a livello mondiale^{4,5}. L'altro trattamento, per via orale, utilizzabile nei pazienti con malattia di tipo I e III che non risultino idonei alla terapia sostitutiva, si basa sulla riduzione del substrato con miglustat (Zavesca), un farmaco che inibisce la glucosilceramide sintetasi, l'enzima responsabile della prima fase della sintesi dei glicolipidi. Per l'incompleto profilo di efficacia e sicurezza, il farmaco è stato autorizzato dall'EMA in "circostanze eccezionali"⁶.

La velaglucerasi alfa è una nuova forma dell'enzima umano beta-glucocerebrosidasi prodotta con tecnologia di attivazione genica in una linea cellulare umana. Contiene l'esatta sequenza aminoacidica dell'enzima umano naturale², mentre imiglucerasi differisce per un aminoacido⁶. La glicoproteina catalizza l'idrolisi del glucocerebroside in glucosio e ceramide nel lisosoma, riducendo la quantità di glucocerebroside accumulato.

Velaglucerasi è stata registrata sulla base di 4 studi clinici¹.

Il primo studio di fase I/II in aperto, è stato condotto su 12 pazienti adulti (età mediana 35 anni) naive alla terapia enzimatica sostitutiva⁷. I primi 3 pazienti sono stati trattati

a settimane alterne con dosi scarse (15, 30 e 60 U/kg), mentre gli altri 9 hanno iniziato il trattamento con la dose standard (60 U/kg). Dopo 9 mesi, sono stati osservati miglioramenti clinicamente rilevanti rispetto ai valori iniziali di emoglobina e numero di piastrine (+19% e +68%), volume di fegato e milza (-18% e -49%). Dieci pazienti che hanno completato lo studio sono stati arruolati in una fase di estensione in aperto. Dopo un trattamento minimo di 12 mesi, nei pazienti che avevano raggiunto 2 dei 4 obiettivi predefiniti (miglioramento dell'anemia, trombocitopenia, epatomegalia e/o splenomegalia) si è proceduto ad una riduzione graduale del dosaggio sino a 30 U/kg. I pazienti sono stati trattati con una dose di velaglucerasi compresa tra 60 U/kg e 30 U/kg (dose mediana 35 U/kg) a settimane alterne per un massimo di 60 mesi. A 48 mesi, tutti i pazienti, indipendentemente dalla dose, hanno raggiunto gli obiettivi terapeutici: aumento dell'emoglobina e delle piastrine (+22% e +158%) riduzione del volume epatico e splenico (-43% e -79%). A 60 mesi, l'incremento medio dell'emoglobina è stato di 2,4 g/dl e della conta piastrinica 85 x 10⁹/l. I dati disponibili a 69 mesi indicano un aumento significativo anche della densità minerale ossea (BMD) sia a livello lombare che femorale, più marcato nei pazienti non trattati con bifosfonati⁸.

In uno studio in doppio cieco, di fase III, 25 pazienti di età ≥ 2 anni (18 adulti e 7 pediatrici) con manifestazioni cliniche della malattia (anemia e trombocitopenia od organomegalia) e naive alla terapia enzimatica sostitutiva, sono stati randomizzati a ricevere 45 U/kg o 60 U/kg per via endovenosa ogni 2 settimane¹. Dopo 12 mesi, la concentrazione di emoglobina (end point primario) è aumentata in modo significativo di 2,4 g/dl in entrambi i gruppi, mentre un effetto dose-dipendente si è osservato nella conta piastrinica (+51 x 10⁹/l con 60 U/kg vs +41 x 10⁹/l con 45 U/kg), nella riduzione del volume di fegato (-17% con 60 U/kg vs -6% con 45 U/kg) e milza (-50% con 60 U/kg vs -40% con 45 U/kg)¹.

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, di "non inferiorità", ha

Velaglucerasi alfa

confrontato velaglucerasi con imiglucerasi, entrambi somministrati al dosaggio di 60 U/kg a settimane alterne, in 34 pazienti di età \geq 2 anni con anemia e trombocitopenia o organomegalia naive alla terapia enzimatica sostitutiva nei 12 mesi precedenti¹. Dopo 9 mesi, nel gruppo trattato con velaglucerasi l'aumento della concentrazione di emoglobina (end point primario), pari a + 1,6 g/dl, è risultato statisticamente non inferiore a quello osservato nel gruppo imiglucerasi. Tra velaglucerasi e imiglucerasi non sono emerse differenze significative nella variazione della conta piastrinica, nella riduzione del volume epatico e splenico.

L'ultimo uno studio in aperto, della durata di 12 mesi, aveva l'obiettivo di valutare la sicurezza della velaglucerasi in 40 pazienti trattati in precedenza con imiglucerasi per almeno 30 mesi consecutivi¹. Velaglucerasi è stata somministra-

ta alle stesse dosi di imiglucerasi comprese tra 15 e 60 U/kg. In tutti i pazienti passati da imiglucerasi a velaglucerasi, i livelli di emoglobina e piastrine, così come il volume di fegato e milza, si sono mantenuti nel range terapeutico prefissato durante l'intero arco dei 12 mesi¹.

Tra i 94 pazienti arruolati negli studi, 20 (21%) avevano un'età compresa tra 4 e 17 anni. In questa fascia di popolazione pediatrica/adolescenziale, il profilo di efficacia di velaglucerasi è risultato simile a quello osservato negli adulti.

Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più frequenti, sia negli adulti che nei bambini, sono rappresentati dalle reazioni legate all'infusione, in particolare cefalea, vertigini, ipo- o ipertensione, nausea, affaticamento/astenia e feb-

bre².

La produzione di velaglucerasi tramite tecniche di attivazione genica da una linea cellulare umana potrebbe escludere il rischio di contaminazioni virali, evento che può verificarsi con farmaci prodotti con tecnica del DNA ricombinante da cellule animali come l'imiglucerasi.

Costo

Velaglucerasi (VPriv) ha lo stesso prezzo di imiglucerasi (Cerezyme). Il trattamento di un paziente con malattia di Gaucher di tipo I, indipendentemente dall'analogo enzimatico impiegato, ha un costo annuo di circa 172.740 euro nella popolazione pediatrica e di 344.580 euro negli adulti.

La velaglucerasi alfa è una nuova formulazione dell'enzima glucocerebrosidasi preparata da fibroblasti umani per il trattamento della forma non neurologica della malattia di Gaucher (tipo I). I pazienti affetti presentano un deficit congenito di glucocerebrosidasi che porta ad accumulo di grassi (glucosilceramide) nei lisosomi di fegato, milza e midollo osseo con conseguente alterazione funzionale. L'imiglucerasi, prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante da cellule ovariche di criceto cinese, è stato il primo enzima di sintesi disponibile, ma recentemente ha avuto problemi di approvvigionamento. Velaglucerasi contiene l'esatta sequenza aminoacidica dell'enzima umano, mentre imiglucerasi differisce per un aminoacido, ma la loro attività è simile. I due farmaci, somministrati mediante infusione endovenosa ogni 2 settimane, hanno dimostrato di aumentare le concentrazioni di emoglobina e piastrine e di ridurre il volume di milza e fegato. Sono da considerare del tutto sovrapponibili per efficacia, tollerabilità e costo.

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report for VPRIV (velaglucerasi alfa). Procedure No. EMEA/H/C/001249, 2010. www.ema.europa.eu.
2. Vpriv. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
3. Zirman A. How I treat Gaucher disease. *Blood* 2011; 118:1463-71.
4. Hollack CE et al. Force Majeure: therapeutics measure in response to restricted supply of imiglucerasi (Cerezyme) for patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2010; 44:41-7.
5. Comunicazione diretta agli operatori sanitari sulla fornitura di Cerezyme (imiglucerasi). Ulteriore ritardo nella normale fornitura. www.agenziafarmaco.it.
6. Zavesca. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)
7. Zirman A et al. Phase I/II and extension study of velaglucerasi alfa replacement therapy in adults with type 2 Gaucher disease: 48-month experience. *Blood* 2010; 115:4651-6.
8. Elstein D et al. Significant and continuous improvement in bone mineral density among type 1 Gaucher disease patients treated with velaglucerasi alfa: 69-month experience, including dose reduction. *Blood Cells Mol Dis* 2011; 47:56-61.

Finestra aperta sulla Depressione in Medicina Generale: rapporto finale su Italian Study on Depression

Quadro di riferimento

Presentare il rapporto conclusivo del progetto ISD (Italian Study on Depression) su una delle riviste che è stata coinvolta nel suo lancio¹, è nello stesso tempo un dovere ed una sfida-verifica.

Dire il perché del “dovere” è molto semplice: è “normale” ormai la prassi di “restituire” i risultati degli studi anzitutto a coloro che ne sono i ricercatori/trici in quanto attori-autori-proprietari dei dati e perciò anche del know-how collegato ai prodotti della ricerca.

E' meno immediato, ma altrettanto dovuto, confrontarsi con gli aspetti di sfida di questo rapporto:

- non è un rapporto “esaustivo”: il report conclusivo con tutto il dettaglio dei dati è stato inviato direttamente ai singoli “proprietari”;
- non è un articolo classico, di quelli che raccontano-illustrano-commentano - nel dettaglio dei dati e nella loro qualificazione ed elaborazione “scientifica”- i risultati di una ricerca importante: una rivista orientata alla informazione non ne sarebbe la sede appropriata;
- possiamo dire che si è tentato - muovendosi senza timore tra i diversi generi letterari possibi-

li - di porsi nella posizione più specifica e pertinente per una rivista di informazione/formazione critica/indipendente/di salute pubblica: riprendendo le domande chiave che giustificavano la pubblicazione del protocollo, si è fatta una selezione essenziale dei dati per verificare la tenuta della tesi di fondo di ISD, che si può così riassumere: la responsabilità principale di chi deve gestire (nella pratica e nell'informazione) problemi caratterizzati da forti incertezze e/o ambivalenze, sia sul versante diagnostico che dei trattamenti farmacologici, è quella di esplicitare le domande, e darsi il ruolo di produttore di risposte/conoscenze che permettano di vivere, e far vivere, meglio in uno dei più importanti territori “grigi” della medicina, territori di cui è pieno anche il tempo della EBM.

Quanto segue è dunque un'articolazione di domande (molto attuali), cui corrispondono “finestre” su alcune delle risposte ottenute con ISD.

L'ipotesi che ha guidato la scrittura è quella di fornire un “pacchetto informativo” sulla depressione in Medicina Generale, nel quale sono poste in evidenza le nuove cono-

scenze prodotte da ISD (ce ne sono molte ed interessanti) e perciò le nuove domande che si impongono (ai MMG, ai titolari di informazione-appropriatezza-qualità di assistenza-governance, al mondo regolatorio, all'informazione al pubblico) per vivere in questa area di assistenza come in una di quelle che più direttamente ed intensamente hanno bisogno di nuove prospettive, specie in Medicina Generale.

Un'ultima premessa: questo “pacchetto” o breve guida nell'ambito di tutto lo studio e dei suoi molteplici risultati è evidentemente la parte iniziale, piccola parte, di una strategia di presentazione e discussione dei dati, concordata nelle sue grandi linee con colleghe/i che hanno promosso e coordinato ISD, che si è concretizzata in una lista modello di possibili pubblicazioni (v. Box). L'invito rivolto anche i lettori - al di là dei MMG ricercatori - è ad usare fin d'ora questa guida per una più complessiva comprensione delle priorità cliniche e gestionali del problema della depressione, di cui il trattamento e la sua logica sono evidentemente solo una parte.

Nel commento finale si proverà (dopo 5 scenari di domande/risposte) a tirare le prime fila.

¹ Centro Studi SIFO Consorzio Mario Negri Sud; ² Dipartimento Farmaceutico ULSS 20 Verona; ³ Servizio Farmaceutico Territoriale ULSS 22 Bussolengo (VR); ⁴ MMG Verona; ⁵ Farmacia Ospedaliera ULSS 13 Mirano (VE); ⁶ <http://www.isd-gp.it/index.php>

Il problema della depressione appartiene alla Medicina Generale? Può questa diventare, di fatto, luogo di produzione di conoscenza in un'area così problematica?

A fronte di una letteratura internazionale che parla di un ruolo sempre più centrale della Medicina Generale (MG) nella gestione dei pazienti con depressione o con disturbo depressivo, i numeri di ISD sono la risposta immediata di come e quanto il "tema della depressione" abbia trovato un riscontro nella MG.

Ad ISD hanno aderito 47 ASL, oltre 500 Medici di Medicina Generale (MMG) hanno partecipato a incontri/discussioni sulla problematicità diagnostica e terapeutica di tale disturbo ed hanno infine concordato sull'opportunità di condurre uno studio nella, e per la MG, condividendo l'idea di base dello studio (tabella 1). Ben 324 MMG (operanti su tutto il territorio nazionale – figura 1) hanno poi attivamente contribuito alla ricerca, identificando i pazienti, registrandoli nel programma e seguendoli secondo i tempi e le modalità previste dal protocollo¹.

Si è così raggiunta una popolazione complessiva di 2417 pazienti (in accordo con la stima preventivata di avere in media 7 pazienti per medico). Il confronto con "le numerosità" disponibili in letteratura non lascia dubbi: la più recente metanalisi dei trial sui nuovi antidepressivi² ha riunito una popolazione complessiva di 718 pazienti (derivante da un totale di 6 studi inclusi nell'analisi), laddove un'altra metanalisi di efficacia comparativa tra 12 antidepressivi ha riportato una numerosità media per gruppo di trattamento di 110 pazienti³. E ancora, una revisione sistematica degli studi osservazionali sulla depressione, condotti nel setting della MG, ha identificato 17 studi con una numerosità campionaria compresa tra 35 e 1336 pazienti⁴. E' lampante, quindi, l'unicità degli oltre 2400 pazienti raggiunti con ISD e l'importanza di avere una casistica così numerosa per valutazioni di tipo epidemiologico, dia-

Tabella 1. Contatti, incontri ed attivazioni della rete di ricerca ISD

I numeri di ISD	
ASL contattate	213
ASL attive	47
Incontri di avvio effettuati	35
MMG "formati"	549
MMG attivati	324
Farmacisti attivi	38
Pazienti inclusi	2417
Media di pazienti/MMG	7.5

Figura 1. La rete di ricerca ISD: le regioni coinvolte e i MMG partecipanti allo studio nelle diverse regioni di appartenenza



gnostico e terapeutico. Tale numerosità, inoltre, da un lato conferma che il "problema" depressione non solo appartiene alla MG, ma ne è una condizione rilevante, dall'altro documenta come la MG può "fare ricerca" nella propria quotidianità assistenziale e, considerando le informazioni descrittive e valutative che da una popolazione così ampia si possono ricavare, può produrre conoscenza che, proprio perché origina dalla MG, le appartiene, è riconosciuta come tale e quindi condivisa/accettata.

Chi sono i pazienti che la Medicina Generale gestisce, nella normale pratica clinica, per un problema riconducibile ad una diagnosi di depressione o di disturbo depressivo?

I dati epidemiologici disponibili in letteratura derivano, quasi esclusivamente, da contesti assistenziali specialistici ed anche quando è la

Tabella 2. Principali caratteristiche epidemiologiche dei pazienti ISD

Caratteristiche	Nr.	%
Età		
18-35	384	15.9
36-45	636	26.3
46-55	755	31.2
56-65	642	26.6
Sesso		
Maschi	692	28.6
Femmine	1725	71.4
Conoscenza del caso		
Caso noto	1639	67.8
Nuova Diagnosi	778	32.2
Origine del sospetto per i 778 casi di nuova diagnosi		
Paziente	323	13.4
Paziente + MMG	192	8.0
MMG	189	7.8
Paziente + MMG + Parenti/amici	40	1.6
Parenti/amici	17	0.7
MMG + Parenti/amici	9	0.4
Paziente + Parenti/amici	8	0.3

MG a farsi protagonista di studi epidemiologici, si utilizzano strumenti di screening e/o criteri diagnostici di inclusione, come scale e questionari, che non appartengono alla normale pratica ambulatoriale del MMG e forniscono un quadro "artefatto", influenzato dagli strumenti e criteri adottati, dell'epidemiologia della depressione/disturbo depressivo in MG.

ISD, utilizzando criteri di inclusione "non selettivi" (età, compresa tra i 18 e 65 anni perché lo studio è sulla popolazione adulta, e la diagnosi secondo parere del MMG) e al tempo stesso il più vicini possibile alla pratica quotidiana (i pazienti potevano essere inclusi anche sulla base di ipotesi/percezione/sospetto di depressione/disturbo depressivo da parte del MMG), ha consentito per la prima volta di tracciare un profilo realistico dell'epidemiologia della depressione/disturbo depressivo così come questa si presenta, è percepita/diagnosticata dal MMG.

Le principali caratteristiche epidemiologiche dei pazienti inclusi sono riportate in *tabella 2*.

La depressione o il disturbo de-

pressivo è presente in tutte le fasce d'età della popolazione adulta (età compresa tra 18 e 65 anni). Si tratta di pazienti comunque giovani (età media 47 anni) e di sesso prevalentemente femminile. La netta prevalenza delle donne si conferma in tutte le fasce d'età considerate. La percentuale dei maschi all'interno delle diverse fasce d'età è comparabile (circa il 25%) con l'eccezione della classe più giovane in cui

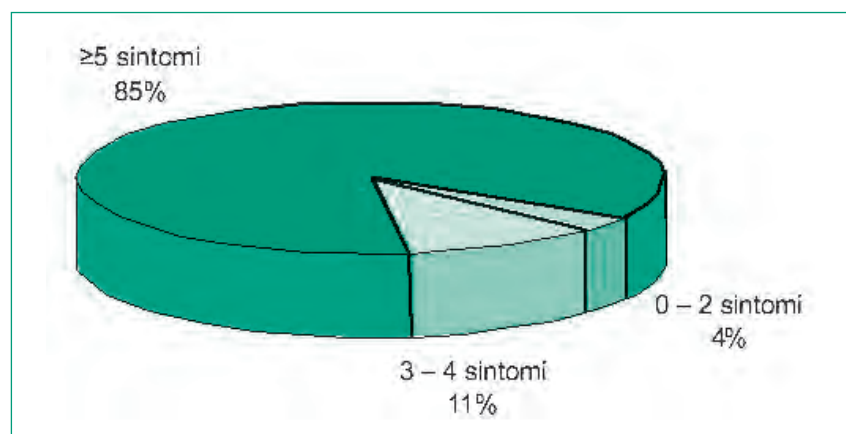
tale percentuale raggiunge il 36%. Dato interessante è che un terzo dei pazienti inclusi sono casi di nuova diagnosi, pazienti, cioè, per i quali si formula un sospetto/ipotesi di depressione o disturbo depressivo al momento dell'inclusione nello studio. Le caratteristiche epidemiologiche di questi pazienti (dalla distribuzione per sesso ed età ai profili sintomatici) non differiscono in modo significativo da quelle dei pazienti con il problema già in atto al momento dell'inclusione nello studio.

Si ritiene significativo sottolineare quanto il rapporto "quotidiano" che il MMG può avere/ha con i suoi pazienti sia fondamentale per l'identificazione del caso (indipendentemente dalla conferma diagnostica) e della possibilità che questo contatto assicura al medico, ma anche al paziente, se necessario, un eventuale "intervento" tempestivo: in circa il 70% dei nuovi casi è il paziente (da solo o insieme al medico) che "comunica il sospetto", che "racconta/esprime" il proprio disagio/disturbo.

Qual è il percorso diagnostico seguito dal Medico di Medicina Generale e con quale grado di certezza formula la sua diagnosi?

E' stata più volte evidenziata la scarsa trasferibilità/applicazione nella MG dei criteri diagnostici formali, definiti dal DSM IV, e la conseguente tendenza del MMG a

Figura 2. Distribuzione dei pazienti ISD per numero di sintomi DSM IV derivati



preferire un approccio diagnostico "olistico" ai punteggi ottenuti con la somministrazione di scale.

Partendo da questo presupposto, per la prima volta, con lo studio ISD, la MG ha provato a confrontarsi con se stessa e a produrre un percorso diagnostico-terapeutico che rispettasse la propria pratica ambulatoriale fosse cioè coerente con, praticabile nella, propria quotidianità, e fornisse informazioni verificabili e utili per una reale "presa in carico", che non si basi su valutazioni "a punti" ma tenga conto della storia complessiva del paziente.

Tale percorso si è tradotto in uno strumento, condiviso e adottato da tutti gli oltre 300 medici partecipanti e che ha rappresentato uno degli aspetti più importanti e innovativi del protocollo ISD, che si potrebbe definire simile ad una cartella clinica informatizzata la quale prevedeva: un inquadramento iniziale con valutazione dei sintomi (DSM IV derivati e non); una verifica dei contesti di vita del paziente ed eventuale decisione da parte del medico di ricorrere a strumenti e/o risorse per un approfondimento "formale" del problema; la definizione della diagnosi finale e del grado di certezza con cui quest'ultima veniva formulata.

Di seguito, a livello puramente esemplificativo, sono riportati alcuni dati che mostrano come la maggior parte dei pazienti gestiti dalla MG presenta un numero importante di sintomi dei 9 che classicamente sono associati ad una diagnosi di depressione (figura 2). Nel 37.1% dei casi (896 pazienti) si riscontrano anche altri sintomi (prevalentemente somatici) riconducibili al disturbo depressivo, ma non previsti dal DSM IV.

Oltre ai sintomi, la valutazione da parte del medico delle dimensioni/contesto di vita dei pazienti ha evidenziato come il contesto familiare o la storia personale sono, in oltre il 50% dei casi, considerati dal MMG rilevanti per la diagnosi di depressione o disturbo depressivo, mentre i contesti sociale e lavorativo sono quelli che più frequentemente il medico giudica da escludere (tabella 3).

Al termine del suo percorso valutativo, il medico formula un "giu-

Tabella 3. Frequenza delle volte in cui i singoli contesti/dimensioni di vita sono considerate dal MMG rilevanti o da escludere nel suo percorso diagnostico

Dimensioni/contesti	Rilevanti		Da escludere	
	Nr.	%	Nr.	%
Contesto familiare	1473	60.9	524	21.7
Storia personale	1372	56.8	485	20.1
Eventi di vita	1277	52.8	674	27.9
Contesto lavorativo	729	30.2	1241	51.3
Contesto sociale	492	20.4	1395	57.7

Figura 3. Grado di certezza diagnostica espressa dal MMG al termine del percorso diagnostico

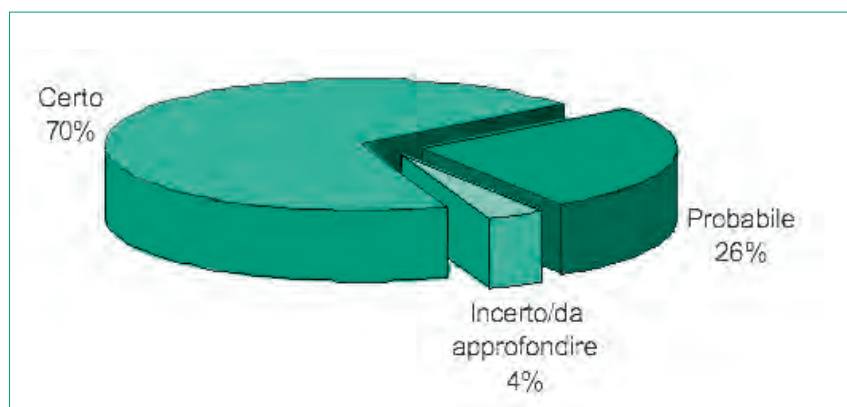


Tabella 4. Distribuzione dei pazienti ISD per tipo di diagnosi formulata dal MMG al termine del percorso diagnostico

Tipo di diagnosi	Nr.	%
Disturbo depressivo	1335	55.2
Depressione	1082	44.8
Totale	2417	100

Tabella 5. Distribuzione dei pazienti per tipo di strategia di presa in carico scelta

Strategia di presa in carico	Nr.	%
Nessuna	37	1.5
Non farmacologica	266	11.0
Farmacologica	753	31.2
Non farmacologica + Farmacologica	1361	56.3
Totale	2417	100

Figura 4. Distribuzione dei pazienti per le differenti strategie farmacologiche adottate

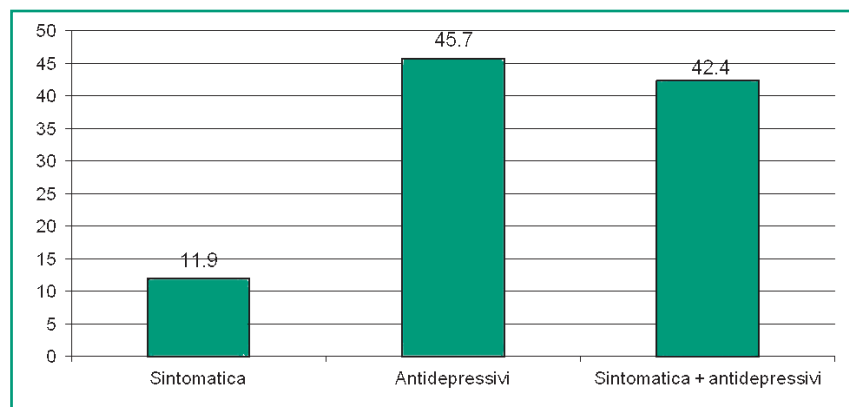
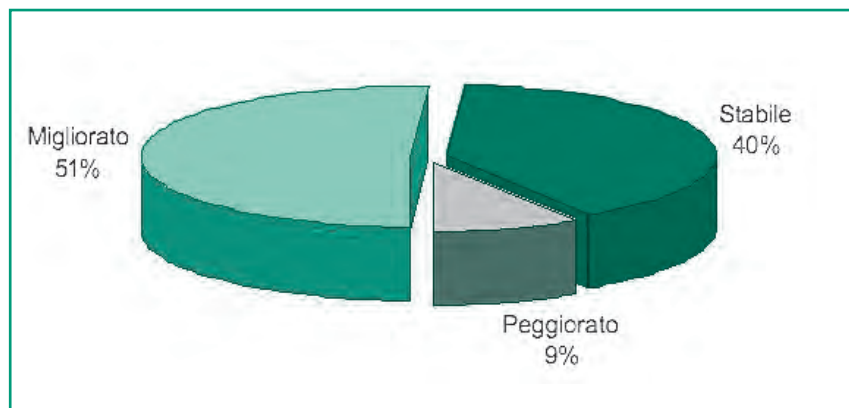


Tabella 6. Distribuzione dei pazienti per situazione a fine studio

Stato a fine studio	Nr.	%
Ritirati (persi al follow up)*	327	13.5
Risolto il problema depressivo	347	14.4
Problema in atto	1743	72.1
Totale	2417	100

* 176 pazienti (53.8%) sono usciti dallo studio per ritiro del MMG stesso

Figura 5. Valutazione generale della situazione a fine studio, per i pazienti con il problema ancora in atto



dizio" diagnostico che giudica sufficientemente certo (nel 70% dei casi si dichiara certo della sua diagnosi) e che corrisponde ad una diagnosi di disturbo depressivo nel 55.2% e di depressione nel 44.8% dei casi (tabella 4, figura 3).

Il ricorso ad, o confronto con, un

approfondimento formale (quale l'utilizzo di scale psicometriche piuttosto che la consulenza specialistica) da parte del MMG era una eventualità possibile nell'ambito di ISD (sono stati forniti gli strumenti) ed il capire quanto questo ricorso/confronto si sia effettivamente ve-

rificato, per quali pazienti e con quali implicazioni sul percorso diagnostico seguito dal MMG, è un aspetto importante/interessante da esplorare con analisi ad hoc (v. Box).

Quali sono le modalità di presa in carico normalmente adottate dalla MG nella gestione di questi pazienti, e con quali esiti esse sono associate/associabili?

Se, agli inizi di ISD, la validità di questa domanda era supportata da una sostanziale mancanza di evidenze di efficacia dei trattamenti prodotte nell'ambito della MG, a 4 anni di distanza nulla è cambiato, anzi l'esigenza conoscitiva, a cui la domanda rimanda, è diventata ancora più urgente. Infatti, negli ultimi anni, la letteratura internazionale ha messo fortemente in discussione l'efficacia degli antidepressivi, soprattutto nei casi di depressione lieve/moderata che è la condizione più frequente nel setting assistenziale della MG e da questa prevalentemente gestita.^{2,5} Inoltre, la messa in discussione delle evidenze/risposte disponibili su come gestire i pazienti con depressione/disturbo depressivo, non è stata accompagnata da una corrispondente produzione di nuove conoscenze/proposte/ipotesi di trattamento, lasciando sostanzialmente un vuoto di conoscenza. Nello studio ISD il medico poteva scegliere la propria strategia di presa in carico in maniera assolutamente indipendente ed autonoma, scegliendo nell'ambito dell'intero spettro delle possibili strategie disponibili: farmacologica (orientata ai sintomi e/o al problema depressivo) e non farmacologica (con tutta una serie di opzioni) adottate come unica strategia o come una loro combinazione.

Il dato emerso mostra che il trattamento farmacologico (prevalentemente con antidepressivi) da solo o in associazione ad un intervento non farmacologico, sia risultato, comunque, il più utilizzato: oltre tre quarti dei pazienti inclusi ricevono tale trattamento (tabella 5, figura 4).

Il dato generale relativo al fatto che il MMG scelga preferibilmente e comunque di ricorrere al trattamento più facilmente accessibile (forse nella maggior parte delle situazioni l'unico disponibile?) per rispondere alle esigenze dei pazienti è un risultato che se da un lato riconferma la validità dello studio ISD che in qualche modo si propone di valutare l'effettiva efficienza di questi trattamenti in un contesto non specialistico di assistenza o comunque nel mondo reale in cui tali pazienti sono diagnosticati e gestiti, dall'altro rimanda ad un'altra serie di domande rispetto alle quali diventa importante indagare e valutare come queste scelte sono state determinate: quanto le diverse modalità di presa in carico dipendano da un diverso inquadramento diagnostico del paziente (diversa "gravità" diagnostica/percepita del paziente), da una diversa attitudine del medico (variabilità medica) o ancora da un contesto sociale/geografico di maggiore o minore disponibilità di "altre" risorse (variabilità geografica); quanto le scelte si sono diversificate rispetto alle caratteristiche epidemiologiche/sociali dei pazienti; quanto la validità della scelta si è confermata con un risultato positivo nell'ambito dei diversi sottogruppi, etc....

La numerosità del campione a disposizione e la rappresentatività di tale popolazione in riferimento al problema e ai contesti sociali e territoriali, consentiranno di effettuare analisi ad hoc per valutare questi diversi aspetti (v. Box).

A distanza di un anno, qual è la situazione dei pazienti? E' possibile fare una valutazione di esito rispetto alle diverse scelte di gestione di questi pazienti?

La premessa a questa domanda e alla relativa risposta che ne deriva da ISD è la necessaria considerazione, negativa, sulla profonda discrepanza esistente in letteratura tra il fatto che si annovera sempre più spesso la depressione tra le patologie croniche e quello di condurre su di essa (e sui suoi trattamenti) studi sperimentali e osser-

vazionali la cui durata è dell'ordine di settimane. In media, l'efficacia del trattamento con antidepressivi è testata in studi sperimentali che prevedono un follow up di 8 – 12 settimane³, mentre gli studi osservazionali, anche i pochi condotti nell'ambito della MG, sono quasi esclusivamente studi con disegno trasversale di rilevazione dei casi e stime di incidenza/prevalenza.

Fra i pochi studi osservazionali con valutazione prospettica, un unico studio ha una durata di 3,5 anni ma è effettuato su 201 pazienti, men-

tre la maggior parte ha una durata inferiore a 12 mesi⁴. Recentemente uno studio effettuato nel setting della Medicina Generale ha fatto valutazione di esito a 18 mesi⁶, ma è stato condotto su una popolazione complessiva di 137 pazienti, di cui solo 123 sono risultati valutabili a fine studio.

Alla luce di queste considerazioni, il periodo di osservazione (1 anno) e ancor più i numeri dei pazienti osservati con ISD (2417 pazienti inclusi e 2090 di cui è possibile fare una valutazione finale) sono

Box. Piano di pubblicazioni ISD

✓ **Determinanti di esiti favorevoli vs non favorevoli in differenti sottogruppi dei pazienti ISD per:**

- Età
- Sesso
- Severità clinica o diagnosi
- Conoscenza del caso

✓ **Il contributo di variabili geografiche e mediche nella definizione delle popolazioni e dei loro outcome**

- Un'analisi qualitativa dei cluster omogenei di pazienti per:
- Gruppi di medici
- Severità

In termini di:

- Percorso di cura
- Sintomi all'inclusione

✓ **Analisi farmaco epidemiologica, descrittiva ed analitica, dei pazienti ISD, in relazione a:**

- Situazione al baseline
- Evoluzione quali-quantitativa dei pattern di terapia

✓ **Ruolo dei differenti contesti/dimensioni di vita e strumenti diagnostici, nel determinare:**

- Il trattamento
- L'esito

✓ **Il ruolo delle comorbidità**

✓ **L'interfaccia tra il medico di medicina generale e la gestione specialistica:**

- Epidemiologia descrittiva generale
- Analisi qualitativa degli interventi
- Variabilità geografica e di setting di cura, in relazione agli esiti.

unici ed estremamente importanti per la rilevanza dello studio che in tal senso viene considerato di riferimento a livello internazionale e non esclusivamente, benché prioritariamente, per la MG.

I dati raccolti (benché riferibili ad un periodo, che può ritenersi limitato data la connotazione di patologia cronica della depressione) riflettono, però, in maniera singolare (proprio per il disegno osservazionale prospettico e la mancanza assoluta di criteri selettivi di inclusione/esclusione o di protocolli terapeutici predefiniti da seguire) la storia "naturale" dei pazienti portatori di un problema depressivo, permettono di descriverlo in maniera affidabile e di valutarne gli esiti: il 14.4% dei pazienti risolve il problema depressivo mentre nel 72% dei casi il problema è ancora in atto, anche se il 51% di questi risulta migliorato – *tabella 6, figura 5*. Tale valutazione, aldilà dei numeri e della opportunità di analizzarli in riferimento all'inquadramento diagnostico (nuovi casi vs noti, diagnosi di disturbo depressivo vs depressione) e alle diverse modalità di presa in carico (farmacologica vs non farmacologica, piuttosto che antidepressivo vs trattamento sintomatico) (v. *Box*), documenta come la "risoluzione" della depressione o del disturbo depressivo è una condizione "abbastanza rara" e come invece questa può diventare (diventa) componente, per quanto fastidiosa/pericolosa, di vita rispetto alla quale l'attenzione del MMG non può mai venir meno e i parametri di valutazione della efficienza degli interventi e/o della strategia di presa in carico adottata va dimensionata ai "successi par-

ziali" oltre che essere riverificata periodicamente.

Considerazioni conclusive

Che fare quando le risposte sono domande?

Aprire un commento conclusivo con un interrogativo così classico: "Che fare?", che è anche un interrogativo di futuro e di responsabilità, è particolarmente importante per un tema come quello che si è affrontato con l'ISD per almeno tre ragioni:

- 1) alla base, e protagonista dell'interrogativo, c'è il risultato molto concreto e che dura (al di là delle tabelle e delle figure, quelle presentate e quelle che verranno) di una rete di MMG che hanno dimostrato di essere produttori di conoscenze innovative e non solo utenti ripetitivi di informazione in un settore in cui le "evidenze" (più o meno specialistiche) sono più che scarse, ma le raccomandazioni e le pressioni (di tutti i tipi) abbondano (con costi non indifferenti).
- 2) Il "male del vivere" che sta dietro le tante etichette diagnostiche raccolte nella "famiglia" della depressione è certo, verosimilmente, in crescita (anche per la "crisi"? Anche questo in fondo è un bel termine: perfettamente indefinito, e drammaticamente concreto).
- 3) Non ci sono all'orizzonte risposte "innovative" (dal punto di vista di interventi "risolutori") nel campo dei farmaci. Il "Che

fare" è un interrogativo di lungo periodo, e chiede evidentemente impegni di lungo periodo che abbiano la responsabilità (professionale, culturale, civile) di chiamare con i loro nomi (ignoranza? incertezza? disinformazione?... tutti gli atteggiamenti ed i comportamenti che rimandano o travestono un obbligo di ricerca (difficile, fatto di competenze-strategie miste, ma possibile, ed in ogni modo, dovuto) con ennesimi sforzi di rilettura-riproposizione dell'esistente.

La brevità – essenzialità dei commenti preposti ai risultati principali dispensa dal riassumerli: vogliono d'altra parte sottolineare la solidità dei risultati, e motivare a continuare, con strategie di ricerca ben mirate.

Il box di "analisi previste" su cui sfociano le domande aperte, promette un lavoro fortemente collaborativo (con tutte/i le/gli attrici/attori della ricerca: MMG, farmacisti, metodologi) che darà le opportunità di sottolineare altri aspetti ed apprendere insieme altri linguaggi. Per quel che contano complessivamente i farmaci nella depressione (...i dati dicono che al massimo "accompagnano": il 14% che "migliora" significherebbe che si è soddisfatti se un trattamento cronico intensivo di un anno per ipertensione e/o iperlipidemia ha "abbassato" i valori/pressori – lipemici nel 15% dei casi), sembra chiaro che la MG ed i sistemi sanitari devono pensare di più (ed informarsi e dare risorse) a molte di quelle variabili che ISD ha preso in considerazione, e su cui lavorerà specificatamente.

Bibliografia

1. Italian ISDB Study on Depression: ISD Studio Italiano sulla Depressione in Medicina Generale. *Informazione sui Farmaci* n 1 2007 pag. 16.
2. Fournier JC et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient level meta-analysis. *JAMA* 2010; 303:47-53
3. Cipriani A et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new generation antidepressants: a multiple treatments meta-analysis. *Lancet* 2009;373:746-58
4. Gilchrist G, Gunn J. Observational studies of depression in primary care: what do we know? *BMC Family Practice* 2007;8:28 doi:10.1186/1471-2296-8-28

5. Kirsch I et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *Plos Medicine* 2008;5:e5
6. Vuorilehto MS et al. Course and outcome of depressive disorders in primary care: a prospective 18-month study. *Psychological Medicine* 2009; 39:1697-1707

* Si riportano esclusivamente gli studi/articoli espressamente citati, sicuramente non esaustivi della bibliografia presente sul tema depressione.

Criteri di interpretazione della nuova nota AIFA n. 13

a cura del Gruppo di Lavoro multidisciplinare sui farmaci ipolipemizzanti
della Commissione Regionale del Farmaco dell'Emilia Romagna

Premessa

La revisione della nuova nota AIFA 13, entrata in vigore nel luglio 2011 (e successive interpretazioni pubblicate sul sito dell'AIFA nel dicembre 2011)¹ ha radicalmente e discutibilmente modificato la precedente². Nel 2005, in occasione della pubblicazione della precedente nota 13, nella Regione Emilia Romagna è stato prodotto un documento interpretativo della nota stessa che si proponeva di esprimere considerazioni circa la sua applicazione in ambiti clinici non approfonditi dalla nota e in particolare nei pazienti con Rischio Cardiovascolare Globale Assoluto (RCG) a 10 anni fra il 10% e il 20%, nei pazienti anziani e nei diabetici. In coerenza e in continuità con quanto realizzato nel 2005³, la Regione Emilia Romagna ha attivato un Gruppo di Lavoro Multidisciplinare allo scopo di puntualizzare alcuni aspetti della nuova nota 13 sulla base delle più recenti evidenze, approfondire alcuni scenari clinici e favorire la definizione di un corretto bilancio fra i rischi e i benefici dei trattamenti farmacologici.

Il documento si articola in due parti:

- confronto fra la vecchia e la nuova nota 13
- approfondimenti su alcuni specifici scenari clinici di applicazione della nuova nota.

L'interesse per questa nota e per le statine in particolare deriva dal loro ampio e variabile utilizzo nelle varie realtà nazionali e internazionali⁴; in Emilia Romagna nell'anno 2011 la prescrizione territoriale di statine è stata di circa 58 DDD/100 abitanti/die con la seguente distribuzione fra i vari principi attivi: l'atorvastatina è stata prescritta nel 33% dei casi, la simvastatina nel 31%, la rosuvastatina nel 24%, la pravastatina nel 6%, la fluvastatina nel 4% e la lovastatina nel 2%.

Il confronto di questi dati con quelli di altri Paesi Europei ha mostrato un'ampia differenza nella scelta della statina ed in particolare la simvastatina rappresenta oltre il 70% delle DDD prescritte in Germania e oltre il 50% nel Regno Unito. La quota di atorvastatina è spesso simile a quella italiana (e dell'Emilia Romagna), ma mai superiore, mentre la rosuvastatina è penetrata negli altri mercati in percentuali molto inferiori rispetto al nostro Paese (15% in media, dove è rimborsata)⁵. Tale variabilità geografica testimonia di approcci diversi nella scelta del principio attivo al fine di raggiungere gli stessi target terapeutici.

Dr. Giorgio Ballardini - internista, Azienda USL di Rimini
Prof. Marco Bertolotti - geriatra, Università di Modena e Reggio Emilia - Azienda USL di Modena
Dr. Giuliano Ermini - medico di medicina generale, Azienda USL di Bologna
Dr.ssa Lorenza Gamberini - farmacista, Azienda USL di Modena
Dr. Nicola Magrini - farmacologo clinico, Agenzia Sanitaria Regionale
Dr.ssa Anna Maria Marata - farmacologo clinico, Agenzia Sanitaria Regionale
Dr. Alessandro Navazio - cardiologo, Azienda USL di Reggio Emilia
Dr.ssa Elisabetta Poluzzi - farmacologo, Università di Bologna
Dr.ssa Ester Sapigni - farmacista, Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia Romagna
Dr. Paolo Schianchi - medico di medicina generale, Azienda USL di Parma
Dr.ssa Maria Trapanese - farmacista, Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia Romagna
Dr. Stefano Urbinati - cardiologo, Azienda USL di Bologna
Dr. Giovanni Vigna - lipidologo, Azienda Ospedaliera di Ferrara

La versione originale del documento regionale è disponibile sul sito:
http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/160_nota_aifa_13.pdf/view

Confronto fra vecchia e nuova nota 13

Carte del rischio cardiovascolare: utili nella decisione terapeutica

Nella nuova nota AIFA 13 sono state abolite le carte e i calcolatori come metodo per individuare e personalizzare il livello di rischio cardiovascolare in prevenzione primaria sostituendole con una valutazione semiquantitativa che classifica il livello di rischio in basso, moderato, alto e molto alto sulla base dei seguenti fattori di rischio maggiori: età > 50 anni negli uomini e 60 nelle donne, abitudine al fumo, pressione arteriosa sistolica > 135 mm Hg e diastolica > 85 mm Hg o trattamento antipertensivo in atto, bassi valori di colesterolo HDL (< di 40 mg/dL negli uomini e < di 50 mg/dL nelle donne)*, storia familiare di cardiopatia ischemica prematura in un familiare di 1° grado (prima di 55 anni negli uomini e prima di 65 anni nelle donne). Tale classificazione, derivata dai dati dello studio nordamericano di Framingham⁶, è attualmente adottata dalle sole linee guida ATP III del 2002 (e modificazioni 2004)¹¹, attualmente in corso di aggiornamento.

* la definizione dei fattori di rischio maggiori non è, come affermato nella nuova nota 13, quella della LG ATP III.

Commento critico del gruppo di lavoro

L'introduzione delle carte (e dei calcolatori) del rischio, realizzate sulla popolazione italiana, ha rappresentato un importante contributo per una valutazione globale del paziente rispetto alla precedente impostazione che considerava i singoli fattori di rischio separatamente e che guidava alla scelta della terapia ipolipemizzante sulla base della semplice classificazione delle dislipidemie. La particolare utilità delle carte del rischio favorisce inoltre la discussione interattiva con i pazienti attraverso un'analisi dei vari fattori di rischio presenti,

una condivisione della strategia globale di trattamento più opportuna e gradita e una valutazione periodica dei risultati ottenuti.

Raccomandazione

Le carte del rischio italiane dovrebbero essere mantenute quale strumento utile nella decisione terapeutica (vedi anche scenari 1 e 2)

Prevenzione primaria: nei pazienti a basso rischio il trattamento farmacologico non è raccomandato

Nella nuova nota AIFA 13 non viene espressa alcuna raccomandazione per i pazienti:

- in prevenzione primaria ad alto rischio (> 20% a 10 anni) senza sintomi o segni clinici che possano essere ricondotti ad un rischio equivalente (arteriopatia periferica, aneurisma dell'aorta addominale, disturbi cerebrovascolari o diabete);
- in prevenzione primaria a basso rischio (< 10% a 10 anni).

Commento critico del gruppo di lavoro

La presenza di un Rischio Cardiovascolare Globale (RCG) alto in assenza di sintomi o segni clinici è una evenienza relativamente frequente che merita attenzione. La maggior parte delle evidenze disponibili sulla efficacia delle statine in prevenzione primaria si riferisce in realtà a tale categoria di pazienti^{7,8}. Rispetto ai pazienti a basso RCG è importante ribadire che i pochi studi disponibili depongono per un rapporto beneficio/rischio non pienamente favorevole al trattamento farmacologico mentre molto consistenti sono le evidenze favorevoli alle modifiche dello stile di vita^{9,10}.

Raccomandazione

Nei pazienti in prevenzione primaria:

- ad alto rischio CV (> 20% a 10 anni) e colesterolo LDL non a target, si dovrebbe sempre intraprendere un trattamento con farmaci ipolipemizzanti (vedi anche scenario 2);
- a basso rischio CV (<10% a 10 anni), solo se il colesterolo LDL è >190 mg/dL vi è indicazione ad iniziare una terapia con farmaci ipolipemizzanti (vedi anche scenario 3).

Colesterolo LDL: i target da raggiungere sono importanti, ma lo sono anche i valori di partenza e...

La nuova nota AIFA 13, per ogni livello di rischio, introduce i valori target di colesterolo LDL da raggiungere senza fare alcun riferimento alla concentrazione di partenza; inoltre nei pazienti con RCG molto alto, come ad esempio i diabetici con eventi cardiovascolari, viene definito un valore target di LDL colesterolo < 70 mg/dL.

Commento critico del gruppo di lavoro

La sola identificazione dei livelli target da raggiungere non favorisce una valutazione complessiva del paziente e può rappresentare un'induzione alla prescrizione. L'approccio proposto risulta criticabile e da non raccomandare. La maggior parte delle LG¹¹⁻¹⁴ raccomanda fortemente, per i pazienti a rischio alto, di raggiungere il valore target di colesterolo LDL di 100 mg/dL poiché sono forti le evidenze a sostegno di tale valore. Le evidenze per un target di colesterolo LDL < 70 mg/dl derivano da un numero relativamente limitato di studi che hanno utiliz-

zato dosi di statina più elevate di quelle utilizzate per l'uso a lungo termine nella pratica clinica, e con benefici significativi, ma più marginali. Il raggiungimento di tale obiettivo può essere considerato ragionevolmente perseguibile qualora il bilancio rischio/beneficio della terapia da intraprendere sia favorevole.

Nella pratica medica il valore di colesterolo LDL di partenza può condizionare la scelta della strategia terapeutica, farmacologica o non, anche in rapporto al valore target da raggiungere.

... fra le statine preferire quelle a brevetto scaduto

La nuova nota AIFA 13 introduce una classificazione delle statine in: -statine di 1° livello (simvastatina 10-20-40 mg, pravastatina, fluvastatina, lovastatina)

-statine di 2° livello (simvastatina 80 mg, atorvastatina, rosuvastatina).

Inoltre:

- consente l'uso dell'ezetimibe in monoterapia (nei pazienti che risultano intolleranti alle statine in rapporto alla circolare esplicativa AIFA del dicembre 2011) o associata ad una qualsiasi statina;

- definisce specifiche indicazioni e strategie di utilizzo per le statine così classificate sulla base del livello di rischio individuato: per i pazienti in prevenzione secondaria e a rischio alto e molto alto e per i pazienti affetti da dislipidemia familiare viene indicato sin dall'inizio un trattamento con statine di 2° livello da sole o associate all'ezetimibe;

- identifica l'atorvastatina come unico ipolipemizzante nell'insufficienza renale.

Commento critico del gruppo di lavoro

Trattasi di una classificazione mal definita e clinicamente discutibile che ha verosimilmente considerato alcuni elementi fra cui la potenza

della singola statina e la scadenza del brevetto¹⁵. In realtà tutti questi farmaci (che condividono lo stesso meccanismo d'azione) presentano, oltre ad una diversa potenza, caratteristiche farmacocinetiche differenti che possono risultare utili nella scelta clinica del principio attivo da utilizzare. Alcune statine, ad esempio, sono inibitori del CYP450 3A4 e devono quindi essere utilizzate con prudenza quando associate ad altro farmaco metabolizzato attraverso lo stesso citocromo.

L'ezetimibe in monoterapia non dispone attualmente di studi clinici che ne dimostrino l'efficacia su esiti clinicamente rilevanti.

Rispetto al trattamento farmacologico dell'iperlipemia nei pazienti con insufficienza renale cronica, la scelta di indicare l'atorvastatina quale unica statina prescrivibile a carico del SSN non è condivisibile e il paragrafo esplicativo della nota stessa non giustifica tale scelta.

Raccomandazione

La scelta della statina e del dosaggio dovrebbe tener conto del colesterolo LDL di partenza, del target che si intende raggiungere, della tollerabilità e delle potenziali interazioni farmacologiche sfavorevoli.

Il gruppo di lavoro raccomanda di privilegiare le statine a brevetto scaduto e fra queste quelle col miglior rapporto costo/beneficio.

Stile di vita: essenziale per tutti, prioritario per i pazienti a basso rischio

Nella nuova nota AIFA 13 non viene adeguatamente valorizzato il messaggio che le modifiche dello stile di vita sono parte integrante del trattamento della iperlipemia.

Commento critico del gruppo di lavoro

Il trattamento della dislipidemia

deve sempre essere inserito in un programma di prevenzione "globale" che inizia con la promozione di un adeguato stile di vita (attività fisica, alimentazione sana e astensione dal fumo) che nel paziente con rischio CV basso può costituire l'unico provvedimento con cui raggiungere i valori target di LDL¹¹⁻¹⁴.

Raccomandazione

Prima di intraprendere un trattamento farmacologico, in particolare nei soggetti a RCG moderato o basso, va proposto un intervento rivolto a correggere lo stile di vita. Tale approccio non è limitato alle sole misure dietetiche e deve essere continuato anche durante il trattamento farmacologico (vedi scenari 1 e 2).

Fibrati: quali prove di efficacia?

Nella nuova nota 13 i fibrati sono concedibili a carico del SSN solo in caso di severa ipertrigliceridemia (> 500 mg/dL) dove il loro utilizzo è definito in associazione agli acidi grassi omega3.

Commento critico del gruppo di lavoro

I fibrati possono essere utilizzati in alternativa agli acidi grassi omega3 (e occasionalmente in associazione) nelle ipertrigliceridemie, specie se di grado severo. Esistono prove di efficacia anche in caso di iperlipemia combinata, di intolleranza alle statine o in associazione a queste ultime.¹⁶

Raccomandazione

I fibrati sono farmaci di seconda linea nell'ambito delle dislipidemie; essi mantengono una precisa indicazione clinica in corso di ipertrigliceridemia grave e di iperlipemia combinata (soprattutto nel soggetto diabetico).

Pochi i grandi anziani da trattare

Nella nuova nota AIFA 13 non viene affrontato il problema dell'uso delle statine nell'anziano sia in prevenzione primaria sia in prevenzione secondaria.

Commento critico del gruppo di lavoro

Nella popolazione anziana disabilità, frequenti comorbidità e polifarmacoterapia possono limitare il ruolo di un trattamento con farmaci ipolipemizzanti che andrà attentamente valutato soppesando rischi e benefici attesi. Nel contempo, essendo in tale popolazione elevata la prevalenza attesa di malattia cardiovascolare, il trattamento dell'ipercolesterolemia può teoricamente associarsi ad una significativa riduzione del RCG^{17,18}.

Raccomandazione

La scelta della strategia terapeutica nel paziente anziano e molto anziano dovrebbe tener conto di una serie di elementi quali l'età, l'esistenza di pregressi eventi CV, le condizioni generali del paziente, le sue comorbidità e le terapie associate (vedi anche scenari 4, 5, 6).

Diabete, non sempre è un equivalente ischemico

Nella nuova nota AIFA 13 la presenza di diabete viene considerata equivalente a quella della malattia coronarica nel determinare un alto RCG.

Commento critico del gruppo di lavoro

Non esistono dati certi in letteratura

sul fatto che il diabete rappresenti sempre una condizione ad alto RCG e dunque sulla opportunità di trattare tutti i soggetti diabetici come un gruppo omogeneo¹⁹. Anche i target di colesterolo LDL da raggiungere non sono, di conseguenza, completamente definiti. La disponibilità delle nuove carte del rischio del progetto CUORE, in corso di pubblicazione, in cui la glicemia viene considerata come variabile continua potrà essere di aiuto nella scelta del comportamento terapeutico da adottare nel singolo caso.

Raccomandazione

Nel paziente diabetico giovane, in buon controllo metabolico e in assenza di eventi CV, la valutazione del RCG attraverso le carte del rischio italiane può rappresentare una guida nella scelta della strategia di prevenzione (vedi anche scenari 7, 8, 9).

Principali scenari clinici di applicazione della nota 13

Prevenzione primaria

Si ritiene che il calcolo del RCG attraverso le carte o i calcolatori rappresenti tuttora un importante supporto alla valutazione del paziente in prevenzione primaria cardiovascolare e favorisca l'individuazione della strategia di prevenzione più appropriata.

La scelta delle carte del rischio italiane è motivata dalla osservazione che la predittività dei fattori di rischio considerati nelle carte (ad esempio la colesterolemia, la pressione sistolica, ecc.) è diversa nelle varie popolazioni in relazione a differenze genetiche o geoambientali e alle abitudini di vita²⁰. Il confronto effettuato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) fra i livelli di rischio calcolati con le carte del rischio italiane e con quelle del sistema SCORE per le popolazioni europee a rischio più basso (sistema utilizzato dalle linee guida ESC/EAS) mostra una sostanziale sovrapposibilità dei risultati in particolare in presenza di RCG basso o moderato²¹.

È inoltre importante ricordare che l'ISS sta aggiornando le attuali carte del rischio e che tale aggiornamento comporterà, verosimilmente, un allargamento della fascia di età in cui effettuare il calcolo e una migliore definizione delle caratteristiche cliniche del soggetto diabetico.

Scenario 1

Soggetto in prevenzione primaria con 2 o più fattori di rischio maggiori oltre la dislipidemia e con RCG moderato (10-20% a 10 anni) quando valutato con le carte o con il calcolatore del progetto cuore ISS.

È giustificato iniziare un trattamento con farmaci ipolipemizzanti dopo aver seguito un adeguato periodo di dieta e un corretto stile di vita per almeno 6 mesi:

- se il colesterolo LDL è fra 130 mg/dL e 160 mg/dL

- In presenza di una malattia aterosclerotica diagnosticata con valutazione clinica e/o documentata da indagini strumentali (ad esempio un ecodoppler arterioso dei TSA che mostri la presenza di una placca aterosclerotica carotidea); in questi casi il paziente verrà considerato in prevenzione secondaria. Il semplice ispessimento miointimale non è un elemento sufficiente per iniziare la prescrizione di una statina.
- In presenza di una familiarità per malattia cardiovascolare precoce, intesa come il riscontro anamnestico di un ictus o un infarto miocardico in un familiare di primo grado prima dei 55 anni, se uomo, o dei 65 anni, se donna.

In tutti gli altri casi in cui il colesterolo LDL è compreso fra 130 mg/dL e 160 mg/dL, sia per i pazienti a rischio moderato (10%-20%) sia per i pazienti a rischio basso (<10%), il trattamento farmacologico non ha evidenziato un rapporto rischio-beneficio favorevole.

- se il colesterolo LDL > 160 mg/dL (vedi scenario 3).

Scenario 2

Soggetto in prevenzione primaria con RCG alto (> 20% a 10 anni) quando valutato con le carte o con il calcolatore del progetto cuore ISS.

È giustificato iniziare un trattamento con farmaci ipolipemizzanti dopo aver seguito un adeguato periodo di dieta e un corretto stile di vita per almeno 6 mesi se il colesterolo LDL è > 130 mg/dL.

Scenario 3

Soggetto in prevenzione primaria con sospetta o accertata dislipidemia familiare.

- ***Livelli di colesterolo LDL nell'adulto > 190 mg/dL sono probabilmente espressione di dislipidemia familiare*** (dopo esclusione di iperlipidemie secondarie le cui possibili cause sono illustrate nell'allegato 1). In tal caso se viene posta la diagnosi di dislipidemia genetica, secondo i criteri stabiliti dalla nota, il soggetto ricade nell'ambito applicativo della nota AIFA 13 nel capitolo dislipidemie familiari.
- ***Nel caso vi sia il sospetto di forme genetiche gravi o complesse***, in cui possono essere necessari trattamenti a dosi massimali di farmaci o con associazione di più farmaci o LDL aferesi o in presenza di marcate alterazioni dei lipidi nei bambini o nei giovani adulti ***è fortemente raccomandato l'invio ai centri di riferimento.***

Anziani

Anche nel soggetto anziano è importante consigliare un corretto stile di vita, sebbene ciò possa risultare problematico per la presenza di criticità tipiche dell'età geriatrica (problemi di masticazione o di gusto, difficoltà a praticare attività fisica costante, sarcopenia, errate abitudini inveterate, ...) e perché consigli alimentari perentori possono comportare indebite restrizioni alimentari e aumentare il rischio di malnutrizione.

I principali elementi da considerare per decidere se intraprendere/continuare una terapia farmacologica ipolipemizzante sono:

- l'età (maggiore o minore di 80 anni);
- la prevenzione primaria o secondaria;
- la presenza di condizioni di fragilità e/o disabilità con le inerenti ripercussioni sulla prognosi;
- i fattori sociali e clinici che possono interferire con l'ottimale adesione al trattamento;
- la stima, talora opportuna, del RCG (utilizzando, ad esempio, carte o algoritmi di rischio relativi alla decade precedente) e, in casi selezionati, la valutazione, strumentale (oltre che clinica), della presenza di aterosclerosi (ECG, ecodoppler carotideo, ecc..).

Quando, nel soggetto di età > 80 anni, il trattamento farmacologico ipolipemizzante risulta indicato è raccomandato il ricorso ai dosaggi più bassi della statina scelta (anche se non in grado di raggiungere il target terapeutico ideale) poiché le evidenze sull'efficacia di un trattamento aggressivo sono scarse e non conclusive.

Scenario 4

Anziano < 80 anni.

Il rapporto rischi/benefici sembra essere simile a quello del soggetto più giovane, per cui può essere ragionevole, al di fuori di particolari situazioni di disabilità e/o di criticità prognostica, attenersi a scelte terapeutiche simili.

Scenario 5

Anziano > 80 anni **senza** storia clinica di malattia cardiovascolare (prevenzione primaria).

L'indicazione a iniziare o continuare una terapia farmacologica ipolipemizzante è estremamente limitata e da riservare a pazienti selezionati (ad es. soggetti a rischio elevato per la presenza di multipli fattori di rischio cardiovascolare, e con aterosclerosi strumentale ma in ottimo stato funzionale). **Oltre gli 85 anni non esistono evidenze sulla utilità delle statine in prevenzione primaria.** Inoltre nei pazienti che assumono altri farmaci si segnala la aumentata probabilità di interazioni farmacologiche e di effetti collaterali.

Scenario 6

Anziano > 80 anni **con** storia clinica di malattia cardiovascolare (prevenzione secondaria).

Il rapporto rischi/benefici favorevole (anche se basato su scarse evidenze) può indurre a prescrivere una terapia farmacologica ipolipemizzante (o a mantenerla).

Fanno eccezione le seguenti condizioni: insufficienza cardiaca, scadenti condizioni cliniche generali, elevato livello di fragilità e comorbidità, polifarmacoterapia, intolleranza farmacologica, ridotta speranza di vita.

Oltre gli 85 anni non esistono evidenze sulla utilità delle statine in prevenzione secondaria.

Pazienti diabetici

La nuova nota AIFA 13, al pari delle più accreditate linee guida, considera il diabete come un "equivalente ischemico coronarico" a prescindere dalla durata di malattia o dal grado di compenso metabolico. Le prove che il diabete sia un equivalente ischemico coronarico non appaiono però univoche. Se viene mantenuto un adeguato compenso metabolico il soggetto diabetico, specie nei primi anni dopo l'insorgenza della malattia, sembra presentare un RCG inferiore rispetto al paziente con pregressa malattia coronarica¹⁹.

In effetti le carte del rischio cardiovascolare consentono la valutazione del rischio nel soggetto diabetico in prevenzione primaria anche se sembra essere presente una sottostima generale del rischio cardiovascolare, soprattutto nel sesso femminile²².

Il cattivo compenso metabolico è considerato, di per sé, un potente determinante della dislipidemia sia nel diabete di tipo 1 che di tipo 2: frequente la presenza di ipertrigliceridemia, LDL piccole e dense (particolarmente aterogene) e bassi livelli di colesterolo HDL. È stato evidenziato che il miglioramento del grado di compenso glucidico comunque ottenuto (modifiche dello stile di vita, antidiabetici orali, insulina) si associa ad un miglioramento del profilo lipidico del soggetto diabetico.

Sarebbe estremamente utile, a questo riguardo, poter disporre di strumenti per la valutazione del rischio cardiovascolare che tengano in considerazione anche la severità della malattia diabetica. In assenza di tali strumenti, secondo le linee guida internazionali sul diabete²³, e in particolare secondo il Position Statement dell'American Diabetes Association del 2012²⁴, tre potrebbero essere gli scenari da considerare.

Scenario 7

Paziente diabetico con complicanze cardiovascolari.

È sempre giustificato iniziare un trattamento con farmaci ipolipemizzanti; il trattamento farmacologico, non deve sostituire, ma affiancarsi ad una dieta corretta e a un appropriato stile di vita.

Il target raccomandato di colesterolo LDL da raggiungere è < 70 mg/dL (si vedano le considerazioni espresse in premessa al punto 3).

Scenario 8

Soggetto diabetico > 40 anni senza complicanze CV, ma con almeno un ulteriore fattore di rischio cardiovascolare.

È giustificato iniziare un trattamento con farmaci ipolipemizzanti.

Il trattamento farmacologico, non deve sostituire, ma affiancarsi ad una dieta corretta e a un appropriato stile di vita.

Il target raccomandato di colesterolo LDL da raggiungere è < 100 mg/dL.

Scenario 9

Soggetto diabetico < 40 anni senza complicanze CV, ma con:
- almeno altri 2 fattori di rischio CV
oppure
- mancato raggiungimento del target di colesterolo LDL < 100 mg/dL (attraverso la modifica dello stile di vita)

Il trattamento con farmaci ipolipemizzanti può essere preso in considerazione, anche se non obbligatoriamente, in aggiunta ad una dieta corretta e ad un appropriato stile di vita.

Le dislipidemie secondarie più frequenti

IPERLIPIDEMIA	MALATTIA O CONDIZIONE	CARATTERISTICHE
Ipercolesterolemia	Colestasi	Ipercolesterolemia anche molto marcata. HDL elevate o ridotte.
	Anoressia nervosa	
	Ipotiroidismo	
Ipertrigliceridemia	Colelitiasi	Spesso coesistono molteplici alterazioni metaboliche (sdr. metabolica)
	Diabete mellito	La dislipidemia può configurare una iperchilomicronemia, in particolare nei casi di scompenso metabolico del diabete di tipo I
	Obesità	
	Insufficienza renale cronica	
	Emodialisi	
	Etilismo	
	Paraproteinemie	
	Malattie autoimmuni	
	Pancreatite	Ipertrigliceridemia in un quinto dei pazienti (elevate VLDL e chilomicroni)
	Farmaci beta-bloccanti diuretici estrogeni antipsicotici atipici (olanzapina, clozapina) glucocorticoidi interferoni ciclosporina inibitori delle proteasi retinoidi (isotretinoina)	
Iperlipidemia combinata	Epatiti acute	
	Ipotiroidismo	L'aumento della colesterolemia è un indice sensibile di ridotta funzione tiroidea
	Sindrome nefrosica	
	Acromegalia	
	Sindrome di Cushing e ipercorticismo	

Chiarimenti dell'AIFA su alcuni dubbi di interpretazione

Rimborsabilità degli omega3 in prevenzione secondaria

La nuova nota AIFA 13 prevede la prescrizione degli acidi grassi omega3 da soli o associati nelle ipertrigliceridemie di varia origine (iperlipemia familiare combinata, iperchilomicronemie, gravi ipertrigliceridemie...), mentre l'uso nella prevenzione secondaria CV non viene considerato.

La Commissione Consultiva Tecnico Scientifica per la valutazione dei medicinali dell'AIFA precisa letteralmente: "la nota 13 riguarda i farmaci per il trattamento delle iperlipidemie e pertanto non si applica alla prescrivibilità degli omega3 nell'indicazione prevenzione secondaria nei soggetti con pregresso infarto miocardico. Pertanto solo per questa specifica indicazione attualmente rimborsata dal SSN, gli omega3 possono essere prescritti al

di fuori del campo di applicazione della nota, non richiedendo alcuna specificazione da parte del medico nella ricetta.

Commento critico del gruppo di lavoro

Non è chiara la ragione per cui la nota 13, pur occupandosi anche di prevenzione secondaria CV, si limiti a considerare e a normare l'uso degli omega3 solo nelle condizioni cliniche di aumento dei trigliceridi. In realtà gli omega3 dovrebbero essere considerati nella nota 13 valutando le evidenze a supporto del loro uso in prevenzione secondaria CV.

Ezetimibe in monoterapia

La nuova nota AIFA 13, prevede l'uso, a carico del SSN, dell'ezetimibe in monosomministrazione nei pazienti intolleranti alle statine. La

Commissione Consultiva Tecnico Scientifica per la valutazione dei medicinali (CTS) nel corso della riunione del 6 e 7 dicembre 2011 ha fornito tale interpretazione del testo originale della nota.

Viene inoltre affermato che l'ezetimibe somministrato in associazione ad una statina è a carico del SSN sia nell'associazione preconstituita, sia nell'associazione estemporanea.

Commento critico del gruppo di lavoro

L'ezetimibe in monosomministrazione si è dimostrata di efficacia modesta sulla riduzione della colesterolemia; i dati attualmente disponibili sull'efficacia di tale farmaco su esiti clinicamente rilevanti (mortalità e mortalità cardiovascolare) sono limitati, soprattutto per l'utilizzo in monoterapia.

Bibliografia

1. Determinazione 6 giugno 2011 (GU 15 luglio 2011, n. 163): modifica alla nota AIFA 13 di cui alla determinazione 23 febbraio 2007, in vigore dal 16 luglio 2011. Disponibile on line: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-13> (ultimo accesso 28/04/2012)
2. Le note AIFA 2009. Una guida per l'uso appropriato dei farmaci. Disponibile on line: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/definitivobif5_2009_0.pdf (ultimo accesso 28/04/2012)
3. Criteri di interpretazione della nota AIFA n.13 dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) maggio 2005. Disponibile on line: <http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/18-nota-13-aifa/view> (ultimo accesso 28/04/2012)
4. Rapporto OSMED 2010. Disponibile on line: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/rapportiosmed-luso-dei-farmaci-italia> (ultimo accesso 28/04/2012).
5. Points de repere N° 12 - Comparaisons européennes sur huit classes de médicaments. Disponibile on line: <http://www.ameli.fr/1-assurance-maladie/statistiques-et-publications/points-de-repere/index.php> (ultimo accesso 28/04/2012)
6. Wilson PWF et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47
7. Shepherd J et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-07
8. Sever PS et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the anglo-scandinavian cardiac outcomes trial-lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-58
9. Ridker PM et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated c-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207
10. Kelley GA et al. Comparison of aerobic exercise, diet or both on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2012;31(2):156-67
11. Third Report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (ATP Final Report). NIH-NHLBI. 2002 (update 2004). Disponibile on line: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm> (ultimo accesso 28/04/2012)
12. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Lipid modification. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE clinical guideline 67. Disponibile on line: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/>

live/11982/40689/40689.pdf (ultimo accesso 28/04/2012)

13. Smith SC et al. American Heart Association (AHA) / American College of Cardiology (ACC). Guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease. 2011 Update. *Circulation* 2011;124:2458-73. Disponibile on line: <http://circ.ahajournals.org/content/124/22/2458.full> (ultimo accesso 28/04/2012)
14. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2011;32:1769-1818 Disponibile on line: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/escuidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-dyslipidemia-FT.pdf> (ultimo accesso 28/04/2012)
15. Urbinati S, Giampaoli S. Non solo fattori di rischio: le priorità e le nuove sfide della prevenzione cardiovascolare. *G Ital Cardiol* 2010;11(Suppl 3):7-14
16. Fievet C et al. Combination therapy of statins and fibrates in the management of cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:505-11
17. Weverling-Rijnsburger AW et al. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997; 350:1119-23
18. Shepherd J et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30
19. Bulugahapitiya U et al. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009;26:142-8
20. Diverse Populations Collaborative Group Prediction of mortality from coronary heart disease among diverse populations: is there a common predictive function? *Heart* 2002;88:222-8
21. Palmieri L et al. Italian cardiovascular mortality charts of the CUORE project: are they comparable with the SCORE charts? *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2010;17:403-9
22. Pellegrini E et al. Risk for cardiovascular events in an Italian population of patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:885-92
23. Management of hyperglycemia in type2 diabetes: a patient-centered approach position statement of the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD). Published online before print April 19, 2012, doi: 10.2337/dc12-0413
24. Standards of medical care in diabetes 2012. *Diabetes Care* 2012;35 supplement 1

(ricerca bibliografica aggiornata al 30 aprile 2012)

Note informative commentate per i medici di medicina generale

A cura del Comitato di Redazione del Gruppo di Lavoro sull'Uso dei farmaci della AUSL di Reggio Emilia*

Le Note commentate che seguono sono state elaborate da un gruppo interdisciplinare all'interno del quale trovano larga rappresentanza medici di medicina generale e pediatri. Vengono pubblicate in modo cumulativo per ragioni redazionali, ma sono state singole tappe informative rivolte ai MMG di Reggio Emilia all'interno di un percorso iniziato alcuni anni fa che ha trovato organicità e continuità editoriale nel corso del tempo sino ad assumere cadenza mensile nella diffusione ai medici. Non si tratta di un aggiornamento dello stato delle conoscenze né il punto di vista della medicina generale su un argomento clinico-assistenziale d'attualità o dibattuto nella letteratura scientifica. L'originalità di queste Note risiede nel modo con cui un gruppo di MMG percepisce e affronta i problemi aperti che emergono dall'incrocio critico tra i dati di mercato, la promozione delle ditte produttrici e i risultati degli studi. Le motivazioni che di volta in volta hanno sotteso la scelta del tema provenivano da fattori contingenti locali o da iniziative/progetti specifici.

Aggiornamento sui PPI

In età pediatrica

Ad oggi i PPI utilizzabili nei bambini di età superiore a 1 anno sono:

- *l'omeprazolo* compresse gastroresistenti e capsule rigide a rilascio modificato, adatte ai bambini più piccoli (possono essere aperte, sciogliendo i granuli in poca acqua o succo di frutta; i granuli non devono essere masticati o frantumati). Il diverso limite di età previsto dalle schede tecniche (alcune indicano l'uso sopra 1 anno di età, altre sopra i 2 anni) non sono vincolanti: in base a quanto specificato dalla Regione Emilia Romagna tutte le

preparazioni a base di omeprazolo sono da ritenersi equivalenti.

- *l'esomeprazolo* granulato da 10 mg (le altre formulazioni sono indicate nei bambini sopra i 12 anni). È l'isomero levogiro dell'omeprazolo e ha un costo circa 3 volte superiore.

Per entrambi è riportato un "uso a breve termine" cioè tra le 4 e le 8 settimane, mai oltre le 12 settimane; in questa fascia di età non sono disponibili dati relativi ad un uso prolungato.

Il lansoprazolo orodispersibile non è registrato in età pediatrica. Il suo impiego nei bambini è *off-label*,

pertanto i singoli casi in cui si ritenga indispensabile possono essere presentati all'organo tecnico provinciale (NOP) preposto alla valutazione degli usi fuori indicazione.

Interazione PPI-clopidogrel

Alcuni studi successivi alla nostra ultima Nota che esprimeva perplessità hanno coerentemente rafforzato lo scetticismo sulla consistenza della interazione.

Nel primo studio, non si è osservato un rischio superiore di morte CV, infarto o ictus, nei pazienti che assumevano un PPI (oltre 4.500) e

* Busani Corrado, Chiari Corrado, Davoli Daniela, Ferretti Alessandra, Ferretti Tiziano, Gandolfi Alberto, Gigliobianco Andrea, Marconi Bettina, Miselli Mauro, Navazio Alessandro, Pellati Morena, Riccò Daniela, Viaroli Mario

clopidogrel (o prasugrel) rispetto a quelli in cui il PPI non era prescritto¹.

Il secondo, danese, realizzato su oltre 54.000 pazienti dimessi dopo un infarto miocardico (e seguiti per 1 anno), non ha rilevato un aumento degli eventi cardiovascolari nei pazienti trattati con la doppia antiaggregazione (aspirina + clopidogrel) e un PPI².

Nel terzo studio, metodologicamente più importante e convincente perchè randomizzato, controllato verso placebo (COGENT), condotto su 3.873 pazienti trattati con aspirina e clopidogrel, non è emersa alcuna differenza negli eventi cardiovascolari a 6 mesi tra il gruppo assegnato all'omeprazolo e quello assegnato al placebo³. Il termine anticipato dello studio (era previsto l'arruolamento di 5.000 pazienti) ne ha ridotto la potenza statistica, ma non inficia i risultati che escludono l'esistenza di una interazione clinicamente significativa, almeno

nell'arco dei 6 mesi.

Una revisione sistematica attribuisce a sua volta ad una predisposizione genetica individuale (un deficit dell'enzima che trasforma il clopidogrel in farmaco attivo) la minore risposta al clopidogrel osservata in alcuni pazienti⁴.

Per chi non dovesse sentirsi sufficientemente tutelato dalla forza di queste evidenze esiste un modo sicuro di evitare l'improbabile interazione: somministrare il clopidogrel e il PPI a distanza di 12 ore l'uno dall'altro.

Cautela in alcune categorie di pazienti

Studi recenti confermano come l'uso prolungato (≥ 1 anno) di PPI possa provocare (con un meccanismo ignoto) *ipomagnesiemia*, talora accompagnata da *ipocalcemia* (il magnesio è coinvolto nel metabolismo osseo e la sua carenza può causare ipoparatiroidismo con conseguen-

ze sulla regolazione del calcio) e/o *ipokaliemia* (derivante da una aumentata eliminazione renale per attivazione dei canali del potassio)^{5,6}. La maggior parte dei casi segnalati di ipokaliemia e/o ipocalcemia ha richiesto il ricovero in ospedale: i pazienti presentavano gravi aritmie cardiache e manifestazioni neurologiche (es. convulsioni, perdita della coscienza). Nei pazienti in trattamento prolungato, specie se con fattori di rischio di allungamento del tratto QT, appare consigliabile un controllo periodico della magnesemia e della kaliemia.

L'altro dato che induce a considerare attentamente l'uso dei PPI, in particolare nei pazienti anziani, fragili, istituzionalizzati, riguarda il rischio di infezioni da *Clostridium difficile*^{7,8}. I PPI, insieme agli antibiotici, aumentano il rischio di colite da questo germe, infezione sempre più diffusa, spesso grave e ad elevata contagiosità.

Bibliografia

1. O'Donoghue ML et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; 374:989-97.
2. Charlot M. et al. Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: a nationwide cohort study. *Ann Int Med* 2010; 153:378-86.
3. Bhatt DL et al. COGENT investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1909-17.
4. Mega J et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 304:1821-30.
5. Hoorn EJ et al. A case series of proton-pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis* 2010; 56:112-6.
6. Regolisti G et al. Severe hypomagnesemia during long-term treatment with a proton pump inhibitor. *Am J Kidney Dis* 2010; 56:168-74.
7. Linsky A et al. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010; 170:784-90.
8. Loo VG et al. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonisation. *N Engl J Med* 2011; 365:1693-703.

Antipertensivi: meglio soli o associati?

E' noto da tempo che nella terapia dell'ipertensione è spesso necessario associare più farmaci per raggiungere i valori pressori ottimali. Le principali classi di farmaci antipertensivi sono: ACE-inibitori/sartani, diuretici, calcio-antagonisti, beta-bloccanti. Le ultime linee guida Americane ed Europee dicono che nella terapia di primo livello si possa usare indifferentemente l'uno o l'altro farmaco (delle varie classi), tenendo conto delle controindica-

zioni di ogni farmaco e del paziente su cui utilizzarlo.

Quando la terapia di primo livello non è sufficiente a ridurre la pressione ai valori desiderati, o lo è per un periodo di tempo limitato, occorre aggiungere un secondo farmaco. L'associazione che viene più frequentemente utilizzata nella pratica medica è quella tra un ACE-inibitore/sartano e un diuretico, in particolare idroclorotiazide (HCT), tant'è che ormai da molti anni sono

in commercio preparazioni precostituite contenenti un ACE-inibitore/sartano e un diuretico (HCT). In questi ultimi tempi sono state messe in commercio preparazioni precostituite anche di ACE-inibitori/sartani e calcio-antagonisti.

Le associazioni precostituite hanno un reale vantaggio rispetto alla somministrazione dei singoli farmaci?

Un vantaggio, evidente, esiste e ri-

guarda l'aderenza al trattamento: è indubbio che i pazienti preferiscano assumere un farmaco una sola volta al giorno anziché due e questo può tradursi in meno errori o dimenticanze e in una maggiore compliance.

Le associazioni presentano tuttavia numerosi svantaggi:

- somministrando le formulazioni precostituite è molto più difficile titolare la terapia sia all'inizio che nel corso del tempo quando servono degli aggiustamenti;
- i singoli farmaci spesso sono in

commercio a dosaggi differenti, mentre, nelle formulazioni precostituite, nella maggior parte dei casi vi è solo un dosaggio dei due farmaci contenuti;

- il presunto vantaggio del minor costo delle associazioni non è sempre rispettato.

Tutto ciò porta a considerare che, ove è possibile, sarebbe sempre meglio utilizzare i singoli farmaci, riservando le associazioni ai pazienti che sulla base di una valutazione medica non offrano sufficien-

ti garanzie nell'assunzione regolare di 2 compresse al giorno; in questi casi è preferibile la singola somministrazione.

Tenuto conto che gli svantaggi delle associazioni superano i benefici, è lecito chiedersi se la crescente disponibilità di associazioni risponda alle esigenze del clinico e del paziente o, piuttosto, a motivazioni di ordine commerciale, cioè immettere sul mercato farmaci che, pur essendo a brevetto scaduto, non possono essere sostituiti con equivalenti.

La salute a tavola

Na tazzulella 'e caffè e rischi correlati

Non di rado sui mass media compaiono notizie talvolta contraddittorie sulla pericolosità o innocuità di qualche alimento, senza che vi siano studi convincenti in merito. Per quanto riguarda il consumo moderato di caffè (3 tazzine al dì) è stata esclusa la correlazione con un aumento del rischio di tumore (anzi, è emerso un lieve effetto protettivo su cavo orale, fegato e endometrio). Permane un dubbio sul tumore della vescica sia pure con risultati non chiari, per la presenza di fattori confondenti (es: fumo di sigaretta). Nel caffè sono presenti centinaia di sostanze chimiche che variano in rapporto alla torrefazione, al tipo di preparazione (espresso, moka, americano) e alla specie della pianta (arabica o robusta). La caffeina non rappresenta che l'1-2% della polvere di caffè, mentre i composti antiossidanti (tannini, melanoidine, acidi grassi terpenici) sono numerosi e rappresentano una buona fonte di

anti-radicali liberi.

Una tazzina di moka (circa 7 g di caffè) contiene 80-85 mg di caffeina mentre un espresso "ristretto" circa 50 mg. Occorre però tenere presente le altre possibili fonti di caffeina: ad es. una lattina di Coca Cola ne contiene circa 40 mg, una Diet-Coke quasi 50, una Red Bull circa 80, così come il chionotto.

La caffeina è un antagonista competitivo del recettore per l'adensina di cui blocca l'effetto sedativo. Oltre la 4ª tazzina al dì si può ingenerare tolleranza all'effetto stimolante e una conseguente leggera dipendenza per cui, alla sospensione, possono comparire (lievi) sintomi tipo sedazione, sonnolenza, irritabilità, che però scompaiono entro 3-4 giorni oppure con l'assunzione di una mezza tazzina di caffè.

Esiste una sensibilità individuale in rapporto al metabolismo della caffeina, per cui alcune categorie di

persone non dovrebbero assumere caffè: i bambini, le donne gravide, soprattutto al 3° trimestre di gravidanza (ove l'eliminazione della caffeina richiede tempi fino a 15 volte superiori), i pazienti con insufficienza epatica (cirrosi).

Non più di 2 tazzine al dì sono consigliabili nelle donne che assumono estroprogestinici. In questi casi si nota una equivalenza con i (fisiologici) lenti metabolizzatori (tutti sanno che molte persone non riescono a bere caffè dopo una certa ora del pomeriggio pena la comparsa di insonnia).

L'interazione farmacologica più rilevante è con efedrina e pseudo-efedrina (presenti in integratori alimentari a scopo dimagrante, smart drinks...) con rischio di tachicardia, ipertensione, aritmie. Invece un consumo moderato di caffè in soggetti ipertesi o con tachicardia sinusale non pare avere effetti negativi.

Generici: tra dubbi e pregiudizi

La biodisponibilità di un generico può variare anche del 20% rispetto al farmaco di marca	VERO	La biodisponibilità è un parametro che descrive la quantità di principio attivo che raggiunge la circolazione sistemica in funzione del tempo. Si definiscono bioequivalenti due medicinali che contengono lo stesso principio attivo e, dopo la somministrazione della stessa dose in identiche condizioni, presentano differenze di biodisponibilità non superiori a +/-20%.
La differenza del +/-20% per definire la bioequivalenza tra farmaco di marca e generico è stata scelta sulla base di dati oggettivi	VERO	L'intervallo del +/-20%, fissato da tutte le Agenzie regolatorie, rispecchia una variabilità "fisiologica". Se si effettuano verifiche di biodisponibilità su lotti diversi dello stesso farmaco (di marca o generico), tra diversi soggetti trattati col medesimo farmaco o nello stesso soggetto che assume il farmaco in situazioni differenti, le oscillazioni di biodisponibilità sono nell'ordine del +/-20%. Per farmaci a basso indice terapeutico (es. warfarin, litio) l'intervallo di biodisponibilità raccomandato dall'Agenzia europea è del +/-10%.
Il generico può contenere sino al 20% in meno di principio attivo rispetto alla relativa specialità	FALSO	Ammettere una variabilità del +/-20% nel confronto tra la biodisponibilità di due farmaci non significa MAI che una compressa può contenere il 20% in più o in meno di principio attivo. La quantità è identica. Se si tratta ad es. di 10 mg, 10 mg di principio attivo sono contenuti sia nella specialità che nel generico.
La diversa salificazione può modificare l'efficacia di un principio attivo	FALSO	I vari sali di un principio attivo non influiscono sulla sua efficacia. Nella lista di trasparenza entrano medicinali aventi uguale composizione, indipendentemente dalla salificazione
E' possibile sostituire il farmaco di marca col generico anche se non hanno le stesse indicazioni d'impiego	VERO	L'AIFA si è espressa a favore della sostituibilità affermando che: "Se una specialità e il generico corrispondente liberano quantità coincidenti di principio attivo, il generico svolgerà comunque la sua azione terapeutica indipendentemente dalle indicazioni autorizzate" ¹
Bioequivalenza ed efficacia sono due cose differenti: non esistono prove che generici e specialità siano equivalenti dal punto di vista clinico	FALSO	Vi sono numerosi studi controllati randomizzati, cross-over (il massimo in termini di forza delle evidenze) che dimostrano come i generici siano clinicamente equivalenti alle relative specialità. I parametri clinici valutati sono stati pressione arteriosa, frequenza cardiaca, diuresi, INR, colesterolemia. L'equivalenza clinica è stata stabilita anche per farmaci con indice terapeutico ristretto come antiaritmici e anticoagulanti ²
Il ricorso ai generici è un provvedimento di risparmio dei paesi più poveri	FALSO	Al vertice della classifica del consumo di generici ci sono paesi non certo in via di sviluppo come Germania con oltre il 70%, Regno Unito, Paesi Bassi e Danimarca con il 60%. In Europa, l'Italia è buona penultima con il 28%

Bibliografia

1. Chiarimento AIFA alla Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord (AVEN) del 2/2011.

2. Kesselheim AS et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:2514-26.

Alterata visione dei colori indotta da farmaci

Le anomalie nella visione dei colori possono essere molteplici e dipendono dal(i) componente(i) della percezione visiva coinvolto(i): può esservi un danno specifico ai tre tipi di coni (recettori retinici sensibili individualmente al rosso, al verde, al blu), un danno retinico più diffuso, una compromissione della trasmissione nervosa a livello del nervo ottico o patologie a carico dei centri visivi che compromettono la trasmissione dell'informazione visiva. Alcuni disturbi della visione dei colori sono ereditari, come il daltonismo. In questi casi, il difetto è bioculare, simmetrico, non avvertito dal paziente e immodificabile.

Disturbi differenti a seconda della struttura coinvolta

Le principali alterazioni nella visione dei colori consistono nella prevalenza di un solo colore, nella difficoltà a distinguere i colori o nella ridotta capacità di percepire le sfumature. I disturbi acquisiti sono generalmente asimmetrici o unilaterali. Il deficit visivo per un determinato colore dipende soprattutto dalla localizzazione della lesione sulle vie ottiche. Per esempio, un danno al nervo ottico tende ad influenzare la visione del rosso e del verde, mentre un danno a carico della retina compromette principalmente la visione del blu e del giallo.

Cause metaboliche, neurologiche e farmacologiche

Una alterata visione dei colori può essere il sintomo di una malattia dell'occhio o di una patologia neuro-oftalmica come una retinopatia, una neuropatia, un glaucoma, un edema maculare. Il disturbo precede spesso altri sintomi. Un deficit nella percezione visiva dei colori può essere anche la conseguenza di

un ictus che ha colpito i centri visivi. Sostanze tossiche come la cannabis possono alterare la percezione dei colori, alla stessa stregua dei popper (es. nitrito di amile in solvente organico), che si evidenzia come percezione di flash luminosi.

Alcuni farmaci possono provocare un danno irreversibile all'occhio che ha nella alterata visione dei colori un sintomo prodromico. Questi disturbi visivi talora si risolvono completamente alla sospensione del farmaco. Fattori condizionanti sono la dose e la durata del trattamento.

Che fare?

Quando un paziente lamenta un disturbo nella visione dei colori è necessario fare tutto il possibile per prevenire altri disturbi oculari o generali più gravi. Quando si sospetta una causa iatrogena, occorre ridurre immediatamente la dose del farmaco o sospenderlo del tutto, per evitare un danno grave e/o irreversibile.

Talora segnale d'allarme

I farmaci associati ai disturbi della visione dei colori appartengono a varie classi e provocano soprattutto neuropatia, retinopatia o modificazioni nella trasmissione del segnale. I meccanismi patogenetici non sono sempre noti.

Farmaci per la disfunzione erettile: effetti lievi e reversibili.

Già negli studi registrativi erano state riportate modificazioni transitorie nella percezione dei colori nei pazienti trattati con *sildenafil*. In una revisione sistematica di 14 studi clinici su un totale di 3.780 pazienti, l'incidenza dei disturbi visivi indotta da *sildenafil* è stata del 3% a dosi comprese tra 25 mg e 100 mg contro lo 0,8% dei pazienti trattati con placebo. Il colore prevalente è

il blu o blu-verde, a volte con viraggio verso il rosa o il giallo; alcuni pazienti hanno affermato di percepire i colori scuri ancora più scuri, altri hanno lamentato difficoltà nel distinguere i colori. Questi effetti in genere si manifestano a distanza di 1-2 ore dall'assunzione del *sildenafil* e sono reversibili (scompaiono usualmente entro 3-6 ore). Risultano inoltre dose-dipendenti e sono imputabili all'effetto inibitorio nei confronti della fosfodiesterasi, enzima coinvolto anche nella fototrasduzione retinica. Non sembrano associati a delle lesioni oculari gravi, ma bisogna prestare particolare attenzione se il paziente soffre di un disturbo degenerativo della retina.

Anche il *tadalafil* può alterare la visione dei colori, causando in particolare cianopsia (predominanza del blu), ma con una frequenza minore rispetto al *sildenafil*.

Disturbi della visione dei colori sono stati riportati anche con l'uso del *ildenafil*.

Digossina: indice di sovradosaggio

La digossina, un glicoside cardiaco, è un farmaco con ridotto indice terapeutico che può causare aritmie cardiache potenzialmente rischiose per la vita. L'alterata percezione dei colori, con prevalenza del giallo (più raramente il verde, il rosso, il marrone, il blu o il bianco) è un segnale di allarme di sovradosaggio del farmaco.

Che fare? Quando si prescrive la digossina è importante informare il paziente e chi lo assiste della necessità di seguire scrupolosamente le indicazioni posologiche, prestando particolare attenzione ai sintomi da sovradosaggio (per lo più disturbi digestivi e neuropsichiatrici tra cui l'alterata visione dei colori) e alla potenziale pericolosità del sovrado-

saggio. Nel caso dovessero manifestarsi questi disturbi occorre misurare i livelli plasmatici di digossina, se necessario aggiustare la dose, e mantenere il paziente sotto stretto controllo.

Altri farmaci cardiovascolari

L'acido tranexamico, un antifibrinolitico, può provocare un danno alla retina associato a disturbi visivi, compresa la percezione alterata dei colori. Questi disturbi regrediscono in genere nell'arco di alcuni giorni dopo la sospensione del farmaco, ma talora possono persistere in condizioni di semioscurità.

Sono stati segnalati casi di visione tendente al giallo con l'uso di diuretici come idroclorotiazide e furosemide.

Interferoni e didanosina: danno retinico

L'interferone alfa può causare lesioni a carico della retina che in genere non interferiscono con l'acuità visiva. Sono stati però segnalati casi di riduzione grave ed irreversibile dell'acuità visiva e alterazioni del campo visivo. Si calcola che la frequenza dei disturbi oculari, sintomatici e asintomatici, tra i pazienti trattati con interferone alfa (pegilato o meno) sia tra il 20% e l'80% durante i primi tre mesi di trattamento. Sono stati riportati anche casi di visione alterata dei colori.

La didanosina, un antiretrovirale, è in grado di danneggiare la retina e il nervo ottico. Nei pazienti in trattamento è consigliabile un controllo annuale della vista con particolare attenzione alla visione dei colori.

Alcuni antitubercolari: neuropatia ottica

Tra gli antitubercolari, l'etambutolo può indurre una neuropatia ottica nei trattamenti che hanno una durata superiore a 2 mesi, con una incidenza compresa tra l'1% e il 18% a seconda della dose giornaliera. La neuropatia può manifestarsi con disturbi visivi diversi tra cui riduzione dell'acuità visiva, modificazioni del campo visivo, deficit nella percezione del rosso e del verde. Questi disturbi visivi di solito regrediscono nell'arco di alcune settimane o mesi, ma possono essere irreversibili. Anche l'isoniazide provoca neuropatia ottica.

Altri antibiotici: neuropatia ottica

I chinolonici, come l'acido nalidissico, possono causare effetti indesiderati di tipo neurosensoriale, compresa la visione offuscata. Sono state segnalate anche cianopsie transitorie. Casi di neuropatia ottica sono stati associati al linezolid, un farmaco di cui è nota la propensione a causare neuropatia periferica, soprattutto nel corso di trattamenti di durata superiore ai 28 giorni. Il meccanismo sembra collegabile all'azione inibitoria del linezolid sulla sintesi proteica mitocondriale. I disturbi della visione dei colori sono da considerare sintomi di allarme.

Anche il metronidazolo può rendersi responsabile di neuropatie ottiche che si manifestano soprattutto sotto forma di disturbi della visione dei colori, riduzione dell'acuità visiva, scotomi. Qualche volta, dopo la sospensione del farmaco permane un deficit parziale. Anche gli antimicotici imidazolici come il voriconazolo possono interferire negativamente con la percezione visiva dei colori.

Alcuni antimalarici: retinopatia

La cloroquina può danneggiare la retina, soprattutto durante trattamenti di lunga durata ad alte dosi, con conseguenti disturbi consistenti in visione offuscata, difficoltà di accommodation, visione alterata dei colori e a volte riduzione grave dell'acuità visiva. All'interruzione del trattamento, questi disturbi possono persistere o addirittura aggravarsi. Il sovradosaggio da chinina può associarsi a tossicità oculare. In uno studio, il 42% dei 165 pazienti ricoverati per sovradosaggio acuto di chinina ha presentato disturbi visivi comprendenti offuscamento della vista, alterata visione dei colori, disturbi del campo visivo e della visione notturna. Dopo la sospensione del farmaco possono permanere deficit parziali. I possibili meccanismi patogenetici risiedono in un effetto sulla vascolarizzazione della retina o in una tossicità retinica diretta.

Farmaci per disturbi metabolici

La deferossamina, un chelante del ferro, provoca disturbi visivi, soprattutto per trattamenti di lunga durata e ad alte dosi: cataratta, neuropatia ottica, modificazioni della visione dei colori, della visione periferica e

della visione notturna. Questi disturbi generalmente migliorano o scompaiono del tutto con l'interruzione del trattamento.

FANS e idrossiclorochina

Gli antinfiammatori non steroidei (FANS) come l'indometacina e i suoi derivati possono causare neuropatia ottica con disturbi nella visione dei colori.

L'idrossiclorochina, qualche volta ancora utilizzata nell'artrite reumatoide, e la cloroquina possono causare una retinopatia associata ad alterata visione dei colori. Anche la penicillamina può avere effetti simili.

Psicotropi: carbamazepina e fenotiazine

Casi di alterata visione dei colori, attribuibili ad un danno retinico diretto, sono stati riportati con l'uso di carbamazepina.

Le fenotiazine possono causare pigmentazione purpurea della retina, in funzione della dose e della durata del trattamento.

Gli inibitori della monoaminoossidasi (MAO) possono causare un danno retinico grave e irreversibile preceduto da disturbi nella percezione dei colori.

Isotretinoina

L'isotretinoina induce modificazioni a livello mucosale ed epiteliale che interessano anche la struttura dell'occhio. Tra i numerosi effetti indesiderati a livello oculare (opacità corneale, visione offuscata, diminuzione della visione notturna, fotofobia), vi è anche l'incapacità a distinguere i colori, disturbo che si risolve alla sospensione del farmaco.

Varie

Il dimenidrinato, un antistaminico, può compromettere anch'esso la capacità di distinguere i colori.

Il disulfiram può associarsi a neuropatia periferica, neuropatia ottica e atrofia ottica. Sono stati segnalati anche casi di alterata visione dei colori. Il deficit neurologico può persistere sino a due anni dopo l'interruzione del trattamento.

Tratto da *Revue Prescrire* Febbraio 2012; 32:113-6

Informazioni sui Farmaci



L'immagine che è stata scelta come "marchio" del bollettino, nella sua rinnovata veste tipografica, in occasione dell'insediamento del nuovo Comitato di Redazione, riprende l'elemento iconografico della carta intestata delle Farmacie Comunali Riunite nei primi anni del '900. Il soggetto rappresenta una figura alata, angelica, quasi certamente una libera interpretazione della figura mitologica della dea greca della sanità Igea, che regge un serpente e ne sprema il veleno per raccogliarlo in una ciotola. Il veleno, in questo contesto, liberato dalla sua insita pericolosità attraverso il "filtro" della figura benefica che lo stringe, ha una valenza positiva perché rappresenta il "farmaco", parola che in greco significa sia "rimedio terapeutico" che "veleno". Il farmaco, ciò che ha il potere di curare, trae così la propria origine dal veleno che diventa non più simbolo di morte bensì di vita, un antidoto che aiuta a raggiungere lo stato di salute. Quindi il bene, la vita, la figura angelica/divinità guaritrice che "dominano" sul male, la morte, il serpente, trasformando il siero morbifero in rimedio salutare.

NOTIZIE AMMINISTRATIVE

Abbonamento annuo 6 fascicoli con periodicità bimestrale

ABBONAMENTO ANNO 2012 (prezzo comprensivo di I.V.A.)

- Individuale cartaceo + online	€ 60,00
- Individuale solo online	€ 50,00
- Copia singola e/o arretrata individuale	€ 12,00
- Istituzionale cartaceo + online (Aziende, Farmacie, Biblioteche, ecc.)	€ 85,00
- Istituzionale solo online	€ 75,00
- Copia singola e/o arretrata istituzionale	€ 15,00
- Estero	€ 95,00

ACCESSO ONLINE ANNO 2012

Le chiavi di accesso sono nominali, è necessario abbinarle ad un indirizzo di posta elettronica ed hanno la stessa validità dell'annata editoriale.

L'abbonamento può essere sottoscritto con versamento sul c/c postale n. 11738424
o con invio di assegno bancario a: Servizio di Informazione e Documentazione Scientifica
Farmacie Comunali Riunite - via Doberdò n. 9 - 42122 Reggio Emilia
o collegandosi al sito Internet delle Farmacie Comunali Riunite all'indirizzo
www.informazionisuifarmaci.it

Fascicoli eventualmente non ricevuti, qualora richiesti entro 6 mesi dalla data di pubblicazione, verranno rispediti gratuitamente; oltre tale termine verrà applicato il costo di un singolo fascicolo.

La riproduzione totale o parziale di articoli, note, tabelle, dati, pubblicati su *Informazioni sui Farmaci* deve essere preventivamente autorizzata dall'editore.

Nessuna parte della pubblicazione può, comunque, essere riprodotta od usata a scopo promozionale o pubblicitario.



Finito di stampare nel mese di Giugno 2012 da Nerocolore di Correggio

In caso di mancato recapito restituire a
Farmacie Comunali Riunite - Via Doberdò, 9 - 42122 Reggio Emilia
Il mittente si impegna a pagare le tasse dovute.

Euro 12,00



-  [Interazioni tra farmaci](#)
-  [Compatibilità tra farmaci e soluzioni infusionali](#)
-  [Informazioni per il paziente](#)
-  [Quesiti alla redazione](#)
-  [Farmacovigilanza](#)
-  [Legislazione](#)
-  [Siti consigliati](#)
-  [Iscriviti alla newsletter](#)
-  [Area riservata](#)
-  [Formazione a distanza \(FAD\)](#)
-  [Tutela della privacy](#)
-  [Ricorda password](#)
-  [Richiedi password per accedere al sito IsF](#)

Già disponibili i corsi FAD accreditati per il 2012
Iscriviti !!!



Noi aderiamo ai principi HONcode.
Verifica qui



Ultimo aggiornamento: 15/06/2012

NEWS

Nota Informativa Importante AIFA sui medicinali a base di domperidone

Nota Informativa Importante AIFA sui medicinali a base di citalopram

MAPPA

IN EVIDENZA

Contraccezione: quanto ne sai?
Il nuovo opuscolo di Educazione Sanitaria

L'ECM per chi lavora in farmacia
Modulo per iscrizioni ai Corsi di Formazione a distanza (FAD) per il 2012

L'informazione sui farmaci prodotta dalle ditte
I pericoli di un'estensione ai cittadini

"Relevant health information for empowered Citizen"
Una proposta per una corretta informazione sanitaria per i cittadini europei

Prescrivere per principio attivo
La posizione dei bollettini ISDB



powered by lotus
domivo

informazioni sui farmaci - drug and therapeutics bulletin - sani & in forma - la bussola -
interazioni tra farmaci - compatibilità tra farmaci e soluzioni infusionali
chi siamo - mappa del sito - abbonati - contattaci



International
Society of
Drug Bulletins

