



# INFORMAZIONE

BOLLETTINO DI

UNITÀ DI VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DEL FARMACO

anno III - n. 1 APRILE 2004

WWW.UVEF.IT

**Informazioni sui farmaci**  
**valutati dalla Commissione**  
**Terapeutica Regionale**  
**per il PTORV**

**Dispositivi medici**

**La redazione**  
**ha scelto per voi**

## Farmaci inseriti

---

MANIDIPINA	16
NEBIVOLOLO	18

## Farmaci inseriti con nota

---

INSULINA GLARGINE (SCHEDA MONITORAGGIO)	10
LEPIRUDINA	13

## Farmaci non inseriti

---

FONDAPARINUX	6
BOSENTAN (SCHEDA MONITORAGGIO)	3
OSSIDO DI AZOTO	21

## Altri pareri espressi dalla Commissione

---

LA DISINFEZIONE DELLO STRUMENTARIO ENDOSCOPICO	24
--	----

## Dispositivi medici

---

DEFIBRILLATORI IMPIANTABILI	26
-----------------------------	----

## La redazione ha scelto per voi

---

PRODOTTI "MEE TOO": AMICI O NEMICI?	33
-------------------------------------	----



Remo Brindisi.  
*Venezia Bacino di San Marco, 1990.*



**BOSENTAN**

data prima valutazione **12.11.03**  
 data seconda valutazione **19.12.03**  
 data terza valutazione **03.03.04**

**Specialità:** Tracleer® (Actelion Pharmaceuticals)

**Forma farmaceutica:** 56 cpr riv - 62,5 mg  
 56 cpr riv - 125 mg

Prezzo: € 3.766,58  
 € 3.895,51

Prezzo da banca dati Farmadati marzo 2004

**ATC:** C02KX01

**Categoria terapeutica:** altri antiipertensivi

**Fascia di rimborsabilità:** H

**Indicazioni ministeriali:** trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) per migliorare la capacità di fare esercizio fisico nonché i sintomi in pazienti in classe funzionale III. È stato dimostrato che Tracleer® è efficace per: l'ipertensione arteriosa polmonare primitiva; l'ipertensione arteriosa polmonare secondaria a sclerodermia senza pneumopatia interstiziale significativa.

**Decisioni della CTR:** farmaco non inserito in PTORV. La Commissione decide un periodo di monitoraggio dell'uso del farmaco. Le farmacie provvederanno alla consegna per singolo paziente negli ospedali/aziende ospedaliere autorizzati dalla Regione previa compilazione della scheda di monitoraggio appositamente predisposta (vd pag. 35). I Centri autorizzati alla prescrizione del farmaco sono riportati in elenco a pag. 38.

**Commenti:** Bosentan ha ricevuto la qualifica di farmaco orfano a livello europeo in quanto indicato per una patologia rara. Attualmente è l'unico farmaco disponibile per via orale per l'ipertensione arteriosa polmonare in pazienti in classe funzionale III e IV. I dati di efficacia e sicurezza al momento disponibili sono limitati. Il farmaco si è dimostrato epatotossico e pertanto il paziente deve essere attentamente monitorato. Il costo della terapia è estremamente elevato (1 anno di terapia costa più di 50.000,00 euro). Sulla base di queste considerazioni la Commissione ha deciso di prevedere un protocollo di trattamento e una scheda di monitoraggio che definiscano i criteri di eleggibilità così da favorire un corretto uso del farmaco. Alla fine del periodo di monitoraggio verrà rivalutato l'inserimento del farmaco nel Prontuario.

È stato inoltre stabilito l'elenco dei centri specializzati autorizzati alla prescrizione di bosentan considerando che devono essere individuati i cardiologi per la forma primaria e i pneumologi e reumatologi per la forma secondaria.

**ANALISI DELLA LETTERATURA**

Bosentan è un nuovo principio attivo, registrato mediante procedura centralizzata europea, per il trattamento di pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare (PAH). Ha ricevuto la qualifica di farmaco orfano perché indicato per la cura di una malattia rara.

L'ipertensione polmonare primaria (PPH) è una patologia poco frequente, caratterizzata da livelli elevati di pressione arteriosa polmonare (>25 mmHg a riposo, >30 mmHg sotto sforzo), senza una causa dimostrabile (1). Colpisce prevalentemente il sesso femminile. La dispnea è il sintomo più frequente, insieme ad affaticabilità, angina e sincope, in particolare durante l'esercizio fisico. La malattia evolve progressivamente con sintomi quali dispnea dopo sforzi minimi (classe III NYHA, New York Heart Association) o a riposo (classe IV NYHA). Il pe-

riodo medio di sopravvivenza è inferiore a tre anni dalla diagnosi.

È definita ipertensione polmonare secondaria quella correlata a patologie sistemiche, come la sclerodermia o il lupus eritematoso sistemico, o conseguente all'uso di farmaci anoressizzanti, in particolare fenfluramina e dexfenfluramina (2).

L'ipertensione polmonare è caratterizzata da vasocostrizione, rimodellamento della parete vascolare e trombosi in situ. Le terapie attualmente in uso si basano sull'impiego di farmaci vasodilatatori, in particolare calcio-antagonisti ad alte dosi (nifedipina e diltiazem) e anticoagulanti orali (warfarin). Si ricorre anche ai diuretici, per ridurre il precarico in pazienti con insufficienza cardiaca destra, e all'ossigenoterapia in pazienti con ipossemia (1). Tali terapie risultano però efficaci solo in alcuni pazienti. Epopro-

stenolo, una prostaciclina indicata per PPH di grado III e IV NYHA, si è dimostrato efficace nel migliorare i sintomi e l'aspettativa di vita di pazienti con ipertensione primaria e secondaria a sclerodermia non responsivi ai calcio-antagonisti; il farmaco necessita, però, di somministrazione endovenosa continua ed è associato a numerosi effetti indesiderati (3, 4).

Bosentan è un antagonista dei recettori dell'endotelina-1, il cui ruolo nella patogenesi dell'ipertensione polmonare è stato ben documentato. I livelli plasmatici di questo potente vasocostrittore, infatti, aumentano nei pazienti con PPH, suggerendo una possibile relazione causale. Bosentan, esercitando la sua azione antagonista su entrambi i recettori dell'endotelina, abbassa la resistenza vascolare polmonare, con conseguente riduzione della pressione arteriosa polmonare. Il farmaco presenta il vantaggio della somministrazione per via orale.

### **Efficacia clinica e tollerabilità**

Due sono gli studi clinici controllati pubblicati sull'impiego di bosentan nell'ipertensione arteriosa polmonare. Entrambi gli studi, in cui il confronto è costituito da placebo, presentano il limite di non aver valutato gli effetti a lungo termine del farmaco e di non aver considerato come end-point primario l'aumento della sopravvivenza. In entrambi gli studi, bosentan è stato aggiunto alla terapia in corso per il trattamento della PAH, epoprostenolo escluso.

Uno studio **randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo** ha coinvolto 32 pazienti, di cui 27 con ipertensione polmonare primaria e 5 con ipertensione polmonare associata a sclerodermia. I pazienti reclutati, appartenenti alla classe III NYHA, sono stati randomizzati a ricevere bosentan (62.5 mg/2 die per 4 settimane, seguiti da 125 mg/2 die) o placebo per un minimo di 12 settimane. Obiettivo primario dello studio era valutare gli effetti del farmaco alla 12<sup>a</sup> settimana sulla capacità di compiere esercizio fisico mediante il *six-minute walk test*. Il test, che misura la distanza percorsa dal paziente in sei minuti di camminata, è un parametro valido per valutare la capacità d'esercizio in pazienti con PPH. Secondo uno studio giapponese (5), la distanza percorsa nei sei minuti avrebbe una correlazione diretta con la mortalità.

Nei pazienti del gruppo bosentan (n=21) alla 12<sup>a</sup> settimana la distanza media percorsa in sei minuti è aumentata di 51 m, mentre nel gruppo placebo si è osservata una diminuzione di 6 m. Bosentan ha quindi provocato un miglioramento significativo rispetto al placebo.

Per quanto riguarda i dati di sicurezza e tollerabilità, gli eventi avversi erano simili per frequenza e natura nei due gruppi durante le 12 settimane di trattamento. In due pazienti (9.5%) del gruppo bosentan si è verificato un aumento reversibile nella concentrazione delle aminotrasferasi epatiche (6).

Ventinueve dei pazienti reclutati nello studio precedente (21 in trattamento con bosentan, 8 in trattamento con placebo)

hanno proseguito lo **studio in aperto per un anno** (7).

Obiettivo primario dello studio era la sicurezza di bosentan, misurata attraverso la registrazione degli effetti avversi, dei parametri vitali e di test laboratoristici.

L'efficacia, end point secondario, veniva misurata mediante il *six-minute walk test* a 4 settimane e a 6 mesi (quest'ultima misurazione limitata a 19 pazienti), con verifica della classe funzionale NYHA a 4 settimane, 6 mesi e 12 mesi e rilevazione di interruzioni del trattamento attribuibili ad un peggioramento clinico.

Al momento dell'analisi dei dati, 21 pazienti erano complessivamente in trattamento da  $16.8 \pm 1.2$  mesi, 8 pazienti da  $11.4 \pm 3.2$  mesi.

Dopo 6 mesi di trattamento, i valori relativi alla distanza media percorsa in sei minuti sono rimasti invariati nei pazienti già in terapia con bosentan (che quindi hanno stabilizzato il miglioramento già registrato) e sono migliorati mediamente di 45 m (risultato analogo a quello dei precedenti) nei pazienti "ex-placebo".

La verifica della classe funzionale NYHA ha rilevato un miglioramento nel 41.4% dei pazienti sia a 6 che a 12 mesi; dopo almeno un anno di trattamento 11 pazienti erano progrediti alla classe II e uno alla classe I. Un solo paziente è peggiorato, passando alla classe IV, ed è uscito dallo studio per ricevere epoprostenolo.

Per quanto riguarda la sicurezza, in tre pazienti si è osservato un aumento transitorio degli enzimi epatici ALT ed AST ed in altri tre una diminuzione dei livelli di emoglobina, ma nessuno di questi eventi ha compromesso la prosecuzione della terapia.

Gli altri 6 effetti avversi manifestatisi (fibrillazione atriale, palpitazioni, dolore toracico, ipercalcemia/iparatiroidismo) sono stati giudicati non correlati o debolmente correlati al trattamento in studio.

Nel corso dello studio non sono stati registrati decessi.

Benchè i risultati dello studio siano promettenti, gli autori ne indicano i seguenti limiti: basso numero di pazienti, assenza di pazienti in classe IV NYHA e impossibilità di determinare quanto la durata della malattia prima dell'inizio del trattamento impatti sui risultati del trattamento stesso.

Il secondo **studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo** (BREATHE) ha arruolato 213 pazienti con ipertensione polmonare primaria (la maggior parte) o associata a una patologia del tessuto connettivo, appartenenti alle classi III (90%) e IV (10%) NYHA. Scopo dello studio era valutare l'efficacia di bosentan sulla capacità di compiere esercizio fisico in un numero più ampio di pazienti rispetto allo studio precedente e confrontare due diversi dosaggi del farmaco (125 e 250 mg/2 die). I pazienti, in prevalenza donne, sono stati randomizzati a ricevere bosentan 62.5 mg/2 die per 4 settimane, seguiti da 125 o 250 mg/2 die per altre 12 settimane oppure placebo. Su 213 persone arruolate, 144 sono state assegnate a bosentan (125 mg/2 die per n=74, 250 mg/2 die per n=70) e 69 a placebo. Obiettivo primario era valutare il

cambiamento alla 16<sup>a</sup> settimana nella capacità di esercizio mediante il *six-minute walk test*.

Dopo 16 settimane di trattamento, la distanza percorsa in sei minuti è aumentata di 36 m nei gruppi bosentan combinati, mentre nel gruppo placebo c'è stata una regressione di 8 m. La differenza media è stata quindi di 44 m, con  $p < 0.001$  per il confronto placebo-bosentan 250 mg/2 die, non statisticamente significativa invece per il confronto placebo-bosentan 125 mg/2 die.

Alla 16<sup>a</sup> settimana il 38% e il 34% dei pazienti dei gruppi bosentan 125 mg/2 die e 250 mg/2 die rispettivamente sono retrocessi dalla classe III alla II NYHA, contro il 28% dei pazienti del gruppo placebo.

Per quanto riguarda la tollerabilità, il numero e la natura degli eventi avversi sono risultati simili nei due gruppi bosentan e placebo, eccetto la funzionalità epatica, che è risultata anormale con maggior frequenza nel gruppo bosentan 250 mg/2 die rispetto a placebo ( $p=0.03$ ). L'incremento del dosaggio di bosentan da 125 mg/2 die a 250 mg/2 die ha determinato un aumento dei livelli delle aminotrasferasi epatiche (effetto dose-dipendente). A causa dell'epatotossicità del farmaco, il dosaggio di mantenimento raccomandato è quello inferiore impiegato nello studio, pari a 125 mg/2 die (8).

### Conclusioni

**Bosentan è in grado di migliorare la capacità d'esercizio e i sintomi di pazienti con ipertensione arteriosa polmonare severa (grado III NYHA). Bosentan rappresenta attualmente l'unico farmaco somministrato per via orale indicato per la cura di una malattia rara come l'ipertensione arteriosa polmonare (PAH). I due studi randomizzati controllati con placebo a supporto di quest'evidenza hanno arruolato un numero di pazienti abbastanza limitato e per un tempo ridotto. Inoltre, gli endpoint scelti non erano di tipo *hard* (mantenimento degli effetti sul lungo periodo, aumento della sopravvivenza).**

**I risultati ottenuti dalla prosecuzione in aperto del meno numeroso dei due studi randomizzati suggeriscono che i benefici del trattamento vengono mantenuti sul medio periodo (1 anno), ma i dati sono relativi ad un numero troppo limitato di pazienti.**

**A causa degli effetti avversi epatici, prima dell'inizio del trattamento con bosentan e poi a intervalli mensili i livelli di aminotrasferasi epatica vanno attentamente monitorati da medici con esperienza nel trattamento della PAH.**

### BIBLIOGRAFIA:

- 1 Rubin LJ. *N Engl J Med* 1997; 336: 111-7.
- 2 Abenhaim I, et al. *N Engl J Med* 1996; 335: 609-16.
- 3 Barst RJ, et al. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-302.
- 4 Badesch DB, et al. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425-34.

5 Miyamoto S, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487-92.

6 Channick RN, et al. *Lancet* 2001; 358: 1119-23.

7 Sitbon O, et al. *Chest* 2003; 124: 247-254.

8 Rubin LJ, et al. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.

### COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO DA SCHEDA TECNICA	COSTO/DIE	COSTO/ANNO
Bosentan	62,5-125 mg/2die per os	€ 134,52-139,12	€ 49.100,00-50.779,00
Epoprostenolo	2-4 ng/kg/min ev	€ 107,30-214,59	€ 39.165,00-78.325,00

Prezzi da banca dati Farmadati agosto 2003

## FONDAPARINUX

data prima valutazione 09.07.03  
data seconda valutazione 12.11.03  
data terza valutazione 19.12.03

**Specialità:** Arixtra® (Sanofi Synthelabo)

**Forma farmaceutica:** 10 siringhe 2,5 mg/0,5 ml

Prezzo: € 156,79

Prezzo da banca dati Farmadati marzo 2004

**ATC:** B01AX05

**Categoria terapeutica:** altri antitrombotici

**Fascia di rimborsabilità:** H

**Indicazioni ministeriali:** prevenzione di Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca.

**Decisioni della CTR:** farmaco non inserito in PTORV.

**Commenti:** Fondaparinux è risultato maggiormente efficace rispetto all'enoaparina relativamente alla sola TVP asintomatica (diagnosticata con eco doppler) ma non nella riduzione del rischio degli eventi più gravi come embolia polmonare fatale e non, tromboembolia venosa sintomatica, TVP sintomatica. Il farmaco presenta di contro un costo notevolmente superiore a quello delle eparine a basso peso molecolare, farmaci attualmente di scelta per l'indicazione. Peraltro, a tutt'oggi non sono state prodotte linee guida internazionali definitive che considerino l'uso di questo farmaco. La Commissione decide di non introdurre il farmaco rimanendo in attesa delle linee guida sull'argomento dell'American College of Chest Physician (ACCP), che faranno da riferimento in questo settore a livello internazionale.

### ANALISI DELLA LETTERATURA

Fondaparinux è un analogo sintetico dell'eparina recentemente registrato sul mercato europeo con procedura centralizzata per la prevenzione degli episodi tromboembolici venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca. Il farmaco è un inibitore selettivo del fattore X attivato (Xa). Legandosi selettivamente all'antitrombina III (AT III), fondaparinux potenzia di circa 300 volte l'innata attività di neutralizzazione del Xa da parte di AT III; in questo modo blocca la cascata della coagulazione plasmatica e inibisce la formazione di trombina e conseguentemente del trombo (1).

Il fondaparinux non inattiva direttamente la trombina come, invece, avviene con l'eparina non frazionata e, anche se in misura minore, con le eparine a basso peso molecolare (EBPM). Il farmaco non interagisce con l'aggregazione piastrinica.

Per quanto riguarda le caratteristiche farmacocinetiche, fondaparinux presenta il 100% di biodisponibilità dopo somministrazione sottocutanea (2). Il picco di concentrazione si raggiunge dopo 1-3 ore. Il farmaco ha un'emivita di 17-21 ore e viene escreto prevalentemente a livello re-

nale; la clearance è prolungata in pazienti con disfunzione renale. Il farmaco è controindicato in pazienti con insufficienza renale grave ( $CL_{crea} < 30 \text{ ml/min}$ ) e deve essere usato con cautela in pazienti con insufficienza renale moderata per l'aumentato rischio di sanguinamento.

#### **Efficacia clinica**

L'efficacia di fondaparinux è stata valutata mediante quattro studi clinici randomizzati, tutti controllati verso enoxaparina, in doppio cieco.

Due studi, che prevedevano randomizzazione preoperatoria, hanno confrontato 2.5 mg di fondaparinux sc/die iniziato 6-8 ore dopo l'intervento chirurgico vs enoxaparina 40 mg/die iniziata 12 ore prima dell'intervento (la successiva somministrazione 12-24 ore dopo l'intervento), regime di somministrazione autorizzato nei Paesi Europei (3,4). Gli altri due studi, con randomizzazione postoperatoria, hanno invece confrontato lo stesso regime di trattamento di fondaparinux vs enoxaparina 30 mg/bid somministrato 12-24 ore dopo l'intervento (regime di somministrazione autorizzato nel Nord America) (5,6). I pazienti sono stati trattati per 5-9 giorni.

In tutti gli studi l'outcome primario di efficacia è stato il parametro composito tromboembolia venosa (definita

come trombosi venosa profonda, embolia polmonare o entrambe) valutato tra il giorno 5 e 11 dopo l'intervento. Parametri di efficacia secondaria erano: trombosi venosa profonda totale, prossimale, distale, tromboembolia venosa sintomatica all'11° giorno e al 49° giorno. La TVP era rilevata mediante venografia bilaterale ascendente delle gambe effettuata tra il giorno 5 ed il giorno 11.

I pazienti coinvolti erano sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore: interventi per frattura dell'anca (3), di sostituzione dell'anca (4,6), chirurgia maggiore del ginocchio di elezione (5).

I risultati dello **studio con randomizzazione preoperatoria** (schema di trattamento europeo) nell'intervento per **chirurgia dell'anca**, hanno mostrato una riduzione dell'incidenza della tromboembolia venosa statisticamente significativa ( $p < 0.001$ ) con fondaparinux (8,3%) rispetto a enoxaparina (19,1%) (3). Anche la riduzione dell'incidenza di TVP totale, prossimale e distale è stata significativamente a favore di fondaparinux. Non si sono evidenziate, invece, differenze in termini di tromboembolia venosa sintomatica, TVP sintomatica, embolia polmonare fatale e non fatale. L'incidenza di tromboembolia venosa sintomatica è risultata simile anche al 49° giorno.

**I due studi, uno con randomizzazione preoperatoria e uno postoperatoria**, che hanno valutato l'efficacia del farmaco nella prevenzione del tromboembolia venosa **nell'intervento di sostituzione dell'anca**, hanno presentato risultati discordanti. Lo studio con randomizzazione preoperatoria (schema di trattamento europeo) per enoxaparina, ha mostrato una riduzione statisticamente significativa ( $p < 0.0001$ ) nel parametro di efficacia primario (4). Anche il numero di TVP totali, prossimali o distali è risultato significativamente minore per fondaparinux; non così la tromboembolia venosa sintomatica (sia all'11° che al 49° giorno) e l'embolia polmonare non fatale (nessuna caso di embolia polmonare fatale nei 2 gruppi).

Lo studio con randomizzazione postoperatoria (schema di trattamento americano), non ha invece presentato differenze nel parametro di efficacia primario (6). Anche la TVP prossimale è risultata comparabile nei due gruppi. Un numero minore di episodi di tromboembolia venosa sintomatica sono stati registrati per enoxaparina ( $n=1$ , 0,1%) rispetto a fondaparinux ( $n=10$ , 1%) ( $p=0.0062$ ). Cinque episodi di embolia polmonare non fatale a 11 giorni si sono presentati con fondaparinux (0,4%), nessuno con enoxaparina. Un episodio di embolia polmonare fatale si è verificato con enoxaparina, nessuno con fondaparinux.

Il **quarto studio** ha valutato l'efficacia di fondaparinux nella prevenzione della tromboembolia venosa dopo **chirurgia maggiore elettiva del ginocchio** rispetto a enoxaparina con **schema di trattamento americano** (5). Un'incidenza significativamente più bassa del parametro di efficacia primario è risultata con fondaparinux rispetto a enoxaparina. Anche l'incidenza di TVP totale e distale è risultata significativamente inferiore con fondaparinux; non ci sono state differenze, invece, riguardo all'incidenza

di TVP prossimale, tromboembolia venosa sintomatica, TVP sintomatica, embolia polmonare fatale e non fatale.

### **Tollerabilità**

Per quanto riguarda la tollerabilità, il parametro di sicurezza primario scelto in tutti e quattro gli studi è stato l'incidenza di sanguinamento maggiore definito come sanguinamento fatale, sanguinamento retroperitoneale, intracranico, intraspinale o che aveva coinvolto altri organi critici, sanguinamento che aveva portato al reintervento, sanguinamento evidente con indice  $\geq 2$ . Outcome di sicurezza secondari erano la morte, altre tipologie di sanguinamento, trombocitopenia, necessità di trasfusioni e ogni altro evento avverso. Fondaparinux è risultato simile ad enoxaparina negli outcome di sicurezza in due studi; in uno studio ha invece mostrato un'incidenza di sanguinamenti maggiori significativamente più elevata (5) e in un altro un'incidenza più elevata di sanguinamenti minori (3).

Il CPMP, sebbene il rischio di trombocitopenia di origine immunoallogena (heparin-induced thrombocytopenia - HIT tipo II) indotta da fondaparinux possa essere considerato basso (dato che l'esperienza clinica non ha evidenziato casi documentati di trombocitopenia e che il farmaco non interagisce con l'aggregazione piastrinica), ha comunque raccomandato un attento monitoraggio dei casi di trombocitopenia fintanto che un'ulteriore esperienza sia stata acquisita in merito.

Le eparine a basso peso molecolare producono, rispetto all'eparina non frazionata, minori episodi di trombocitopenia rispetto all'eparina non frazionata, quando somministrate in profilassi (2).

### **Durata della profilassi**

La FDA e l'EMEA hanno recentemente approvato (il 17.6.2003 e il 19.11.2003 rispettivamente) l'estensione della profilassi in pazienti sottoposti a chirurgia per frattura dell'anca. Dopo una somministrazione di 5-9 giorni, in tali pazienti vengono raccomandati ulteriori 24 giorni di profilassi (1,7). Tale decisione si è basata sui dati di uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo su pazienti sottoposti a chirurgia per frattura dell'anca. Settecentoottantasette pazienti sono stati trattati con 2,5 mg di fondaparinux per i primi 7 giorni nel periodo perioperatorio; i pazienti senza sintomatologia di eventi tromboembolici venosi e senza sanguinamenti significativi (656) sono stati randomizzati ad ulteriori 3 settimane di profilassi estesa (1,8). I pazienti valutati sono stati 428. Il farmaco è risultato associato a un tasso di episodi tromboembolici venosi dell'1,4% (rispetto al 35% con placebo,  $p < 0.001$ ). Anche l'incidenza di VTE sintomatica è stata significativamente più bassa con fondaparinux (0,3%) rispetto al placebo (2,7%) ( $p=0.02$ ). In considerazione della bassissima numerosità degli eventi, peraltro, il reale beneficio clinico della profilassi estesa potrebbe essere apprezzato solo con uno studio di ampie dimensioni, con un follow up prolungato e un terzo gruppo

di pazienti non sottoposti a venografia post trattamento. Gli episodi di sanguinamento maggiore sono risultati più frequenti, anche se non in maniera significativa, con fondaparinux.

Bisogna comunque ricordare che, nei pazienti sottoposti a chirurgia di sostituzione dell'anca o del ginocchio, la profilassi estesa (4-6 settimane dopo l'intervento) con eparina non frazionata / eparine a basso peso molecolare viene già da tempo utilizzata; una metanalisi ha, infatti, dimostrato che essa riduce significativamente la TEV sintomatica senza aumentare il rischio di sanguinamento maggiore (2).

### Conclusioni

Fondaparinux è stato studiato nella prevenzione degli eventi tromboembolici in chirurgia ortopedica maggiore. È risultato maggiormente efficace in 3 dei 4 studi a breve termine rispetto ad enoxaparina relativamente al parametro composito tromboembolia venosa, ma non nella riduzione del rischio di embolia polmonare fatale e non, nella tromboembolia venosa sintomatica, nella TVP sintomatica. Nei pazienti sottoposti a chirurgia per

frattura dell'anca, fondaparinux è indicato anche per la profilassi estesa ad un mese, dove ha pure dimostrato una diminuzione degli eventi tromboembolici rispetto a placebo.

Il farmaco, a differenza delle EBPM, è stato classificato in fascia H.

Per quanto riguarda la tollerabilità, in alcuni studi è stata osservata una maggiore incidenza di complicazioni emorragiche. Il CPMP ha raccomandato uno stretto monitoraggio degli episodi di trombocitopenia fino a che non venga acquisita maggiore esperienza in merito. Pertanto, il monitoraggio delle piastrine è raccomandato all'inizio e alla fine del trattamento ed è particolarmente importante quando viene presa in considerazione la prosecuzione del trattamento.

Il costo del trattamento è più elevato rispetto alle EBPM; bisogna inoltre considerare che, a livello ospedaliero, tale differenza risulta molto più evidente, poiché le EBPM sono inserite in trattativa di gara, essendone stata stabilita l'equivalenza terapeutica, e vengono perciò usualmente acquistate con uno sconto notevolmente superiore al 50% rispetto al prezzo al pubblico.

### BIBLIOGRAFIA:

- 1 Scientific Discussion, ARIXTRA (Fondaparinux) EMEA 2004; CPMP115/02, Rev 2.
- 2 Drugdex Micromedex, Vol 116, 2003.
- 3 Eriksson BI, et al. *N Engl J Med* 2001, 345 (18):1298-1304.
- 4 Lassen MR, et al. *Lancet* 2002, 359:1715-20.

- 5 Bauer KA, et al. *N Engl J Med* 2001, 345 (18):1305-1310.
- 6 Turpie AG, et al. *Lancet* 2002, 359:1721-26.
- 7 <http://www.fda.gov/cder/rdmt/ESCY03AP.HTM> (accesso il 05.04.04).
- 8 Eriksson BI, et al. *Arch Intern Med* 2003; 163 (11):1337-1342.

## COSTI COMPARATIVI PER LA PREVENZIONE DELLA TROMBOEMBOLIA VENOSA IN CHIRURGIA ORTOPEDICA; PREZZI AL PUBBLICO

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO RACCOMANDATO	COSTO PER TRATTAMENTO	DOSAGGIO/DIE MANTENIMENTO	COSTO/DIE MANTENIMENTO
Fondaparinux	2,5 mg/die dopo l'intervento + 2,5 mg/die per 5-9 giorni	€ 94,07 € 159,79	2,5 mg/die	€ 15,67
Enoxaparina	4.000 UI 12 ore prima dell'intervento + 4.000 UI per 7-10 giorni	€ 53,21-73,17 (8-11 fl da 4.000 UI)	4.000 UI/die	€ 6,65
Nadroparina	38 UI/kg 12 ore prima dell'intervento + 38 UI 12 h dopo + 38 UI/kg/die per 3 giorni + 57 UI/kg/die fino al 10° giorno (per 1 uomo ≥ 70kg)	€ 62,71 (5 fl da 2.850 UI + 7 fl da 5.700 UI)	57 UI/kg/die	€ 6,04
Dalteparina	2.500 UI 12 ore prima dell'intervento + 2.500 UI dopo + 5.000 UI/die per 5-7 giorni	€ 37,18-49,34 (2 fl da 2.500 UI + 5-7 fl da 5.000 UI)	5.000 UI/die	€ 6,08

Prezzi da banca Dati Farmadati marzo2004

**COSTI COMPARATIVI PER LA PREVENZIONE DELLA TROMBOEMBOLIA VENOSA IN CHIRURGIA ORTOPE-  
DICA; PREZZO EX FACTORY IVA ESCLUSA (PIÙ SCONTO DEL 10% OBBLIGATORIO PER GLI OSPEDALI)  
PER FONDAPARINUX E PREZZO PER UN'AZIENDA OSPEDALIERA VENETA DELL'EBPM AGGIUDICATRICE  
DELLA GARA**

<b>PRINCIPIO ATTIVO</b>	<b>DOSAGGIO RACCOMANDATO</b>	<b>COSTO PER TRATTAMENTO</b>	<b>DOSAGGIO/DIE MANTENIMENTO</b>	<b>COSTO/DIE MANTENIMENTO</b>
<b>Fondaparinux</b>	2,5 mg/die dopo l'intervento + 2,5 mg/die per 5-9 giorni	€ 42,75 - € 76,95	2,5 mg/die	€ 8,55
Dalteparina	2.500 UI 12 ore prima dell'intervento + 2.500 UI dopo + 5.000 UI/die per 5-7 giorni	€ 4,08 - € 5,44	5.000 UI/die	€ 0,68

## INSULINA GLARGINE

data prima valutazione 12.11.03  
data seconda valutazione 04.02.04

**Specialità:** Lantus® (Aventis Pharma)

**Forma farmaceutica:** 1 fl 10 ml (100 UI/ml)  
5 cartucce 3 ml (100 UI/ml)

Prezzo: € 57,76  
€ 86,65

Prezzi da banca dati Farmadati marzo 2004

**Codice ATC:** A10AE04

**Categoria Terapeutica:** farmaci usati nel diabete – insuline e analoghi, ad azione lenta

**Classe PTN:** H/RR

**Indicazioni ministeriali:** trattamento di adulti, adolescenti e bambini a partire dai 6 anni di età con diabete mellito, quando sia necessario un trattamento insulinico.

**Decisioni della CTR:** farmaco inserito in PTORV con nota nella categoria 13.01.01 Insuline U 100.

**Nota:** Sono autorizzati alla prescrizione del farmaco i Centri antidiabetici e le U.O. di Diabetologia e/o Malattie Metaboliche operanti all'interno delle strutture pubbliche e private accreditate; per i pazienti in età pediatrica sono state autorizzate le diabetologie pediatriche afferenti alle U.O. di pediatria, limitatamente alle indicazioni "diabete di tipo I in cattivo compenso con terapia insulinica tradizionale intensiva (3-4 iniezioni). Diabete di tipo II in terapia insulinica nei casi in cui: si verificano episodi ripetuti sintomatici di ipoglicemia notturna o non siano in grado di provvedere autonomamente all'autosomministrazione di più dosi di insulina o che seguano schemi di terapia intensiva". È richiesta la compilazione della scheda di monitoraggio predisposta dalla Commissione Tecnica ogni volta si presenti un paziente eleggibile al trattamento con tale farmaco (vd pag. 36-37). Copia di tale scheda deve essere tassativamente inviata al Servizio Farmaceutico Regionale – Palazzo Molin – S. Polo 2514 – 30125 Venezia. I centri autorizzati alla prescrizione sono riportati in elenco a pag. 39.

**Commenti:** la Commissione considera che il farmaco può risultare utile in termini di riduzione degli episodi di ipoglicemia e per aumentare la compliance del paziente, ma considerato che restano da stabilire gli effetti a lungo termine sull'evoluzione della malattia e sulle sue complicanze, nonché il costo notevolmente superiore alle altre insuline già in commercio (più del doppio), decide di sottoporlo a monitoraggio.

### ANALISI DELLA LETTERATURA

Insulina glargine è un analogo dell'insulina umana sintetizzato con la tecnica del DNA ricombinante recentemente approvato con procedura centralizzata europea. Differisce dall'insulina umana a livello della posizione 21 della catena A, in cui l'asparagina è sostituita dalla glicina, e a livello dell'estremità carbossiterminale della catena B, in cui vengono aggiunte due arginine. Queste modifiche rendono la sostanza poco solubile a pH fisiologico, provocandone la microprecipitazione tissutale dopo iniezione sottocutanea, con ritardato assorbimento dalla sede di iniezione e prolungamento della durata d'azione. Contrariamente alle altre insuline a rilascio ritardato, insulina glargine non presenta picchi di concentrazione e, dopo infusione, simula il profilo dell'insulina regolare somministrata mediante pompa da infusione (1). La somministrazione avviene una volta al giorno al mo-

mento di coricarsi. Insulina glargine è stata testata sia nel trattamento del diabete di tipo I che in quello di tipo II. L'aggiustamento del dosaggio non è di norma necessario quando i pazienti sono trasferiti da insulina NPH (insulina protamina neutra di Hagedorn – durata d'azione intermedia) 1 volta/die o insulina ultralenta ad insulina glargine. Per i pazienti precedentemente trattati con insulina NPH 2 volte/die la dose iniziale di insulina glargine dovrebbe essere ridotta del 20% con aggiustamenti in base alla risposta del paziente (2).

#### **Efficacia clinica**

##### *Diabete di tipo I*

Nel trattamento del diabete di tipo I sono stati effettuati complessivamente 5 studi (3). Tutti gli studi erano multicentrici, randomizzati, in aperto, controllati verso insulina NPH (usualmente adoperata per

assicurare ai pazienti un livello basale di insulina) somministrata una o due volte al giorno. Insulina glargine veniva somministrata una volta al giorno prima di coricarsi.

Tutti i pazienti ricevevano insulina umana regolare ai pasti. Due studi hanno testato gli effetti del farmaco per un periodo di 4 settimane su 589 pazienti, mentre gli altri tre, di cui uno non pubblicato, hanno coinvolto complessivamente 1738 pazienti con durate variabili tra le 16 e le 28 settimane.

#### *Studi di breve durata (4 settimane)*

Un **primo studio** ha coinvolto 333 pazienti e ha indagato quali end point primari la glicemia a digiuno, i livelli di emoglobina glicosilata e l'ipoglicemia notturna (4). Al termine dello studio, i livelli glicemici a digiuno rispetto al baseline risultavano significativamente diminuiti nel gruppo trattato con insulina glargine e si mantenevano invece stabili nel gruppo insulina NPH; le differenze tra i due trattamenti erano pure statisticamente significative. Il medesimo risultato si otteneva per i livelli di emoglobina glicosilata ( $HbA_{1c}$ ). Un minor numero di pazienti trattati con insulina glargine risultava aver sperimentato ipoglicemia notturna, (differenza significativa solo vs NPH 1/die) ma soltanto all'inizio del trattamento; gli autori ritengono che tale risultato possa essere dovuto alla maggior prudenza dei pazienti nel dosare il farmaco all'inizio di un nuovo trattamento.

Il **secondo studio**, con obiettivi simili al precedente, ha incluso 256 pazienti (5).

I risultati confermavano una diminuzione significativa dei livelli glicemici a digiuno nel gruppo trattato con insulina glargine; un gruppo di pazienti a cui erano stati misurati i livelli glicemici notturni ad intervalli di un'ora, mostrava un netto miglioramento nelle ore comprese tra le 5 e le 8 del mattino, periodo in cui nei pazienti trattati con insulina NPH si registrava un incremento della glicemia. Un maggior numero di pazienti trattati con insulina glargine ha sperimentato episodi ipoglicemici notturni, seppure non gravi; questa tendenza si è attenuata con la prosecuzione dello studio e l'aggiustamento delle dosi.

#### *Studi di lunga durata*

Un **primo studio** è stato condotto per 28 settimane su 534 pazienti (6). La riduzione dell'emoglobina glicosilata era il parametro primario di efficacia; venivano misurati anche il livello glicemico a digiuno e il numero di episodi ipoglicemici. Al termine dello studio entrambi i gruppi mostravano livelli di emoglobina glicosilata comparabili; insulina glargine induceva invece una maggior riduzione dei livelli di glicemia a digiuno e, dopo il primo mese, un minor numero di episodi ipoglicemici ( $p < 0.05$ ).

Un **secondo studio** ha previsto il trattamento di 619 pazienti per 16 settimane (7). I pazienti trattati con insulina glargine hanno mostrato una riduzione significativa dei livelli glicemici a digiuno ( $p=0.0001$ ) e una significativa diminuzione nella variabilità di tali livelli. Nessuna differenza è stata osservata invece relativamente ai livelli di emoglobina glicosilata e agli episodi ipoglicemici. Il

gruppo trattato con insulina glargine ha sperimentato un incremento ponderale medio inferiore rispetto al gruppo trattato con insulina NPH ( $p=0.034$ ).

#### *Diabete di tipo II*

Nel trattamento del diabete di tipo II sono stati effettuati sia studi a breve sia a lungo termine. Tra gli **studi a breve termine** uno solo risulta pubblicato.

**Questo studio**, randomizzato, in aperto ha confrontato la sicurezza e l'efficacia di due formulazioni di insulina glargine con insulina NPH in combinazione con ipoglicemizzanti orali. Duecentoquattro pazienti per i quali il solo trattamento orale era inadeguato sono stati randomizzati a glargine o NPH. Non si sono dimostrate differenze tra i gruppi per quanto riguarda i livelli glicemici a digiuno. Non ci sono state differenze di valore di glicemia notturna e di  $HbA_{1c}$ , mentre una percentuale significativamente maggiore in trattamento con NPH ha manifestato ipoglicemia notturna sistematica (8).

Sono a disposizione in letteratura **3 studi a lungo termine** relativi al trattamento del diabete di tipo II con insulina glargine.

Tutti e tre gli studi pubblicati sono multicentrici, randomizzati, in aperto e hanno confrontato insulina glargine vs insulina NPH.

Il **primo** ha arruolato 426 pazienti naïve all'insulina e trattati con ipoglicemizzanti orali (parte dello studio pubblicata) e 144 già precedentemente trattati con insulina e ipoglicemizzanti orali (parte di studio non ancora pubblicata) per un periodo di 52 settimane. Entrambi i gruppi hanno riportato un significativo miglioramento del controllo medio glicemico dopo 1 anno (rispetto al parametro  $HbA_{1c}$ :  $p < 0.001$  per entrambi rispetto al baseline). Il gruppo trattato con insulina glargine ha riportato un minor numero di episodi di ipoglicemia notturni e una minor concentrazione di glucosio dopo cena rispetto a insulina NPH (per i due parametri rispettivamente  $p < 0.001$  e  $p < 0.02$ ). L'aumento ponderale e gli eventi avversi registrati sono stati comparabili nei due gruppi (9).

Il **secondo studio** ha arruolato 518 pazienti già precedentemente trattati con insulina a lunga durata d'azione e non trattati con ipoglicemizzanti orali.

Anche nel secondo studio entrambi i trattamenti hanno dimostrato un buon controllo glicemico misurato dal baseline all'end point in termini di  $HbA_{1c}$  (outcome primario). Anche la diminuzione del glucosio nel plasma a digiuno e gli episodi di ipoglicemia sono stati confrontabili per insulina glargine e NPH. L'ipoglicemia notturna si è manifestata con minor frequenza nel gruppo insulina glargine rispetto a NPH solo nel periodo successivo alla titolazione della dose (percentuale di soggetti con almeno 1 episodio: 26.5% vs 35.5%;  $p=0.0136$ ). Infine i pazienti in trattamento con insulina glargine hanno riportato un minor aumento ponderale rispetto ai pazienti trattati con NPH (0.4 kg vs 1.4 kg;  $p < 0.0007$ ) (10).

Il **terzo studio** ha arruolato 695 pazienti che erano stati

precedentemente trattati con ipoglicemizzanti orali senza un buon controllo del profilo glicemico. I pazienti sono stati trattati per 4 settimane con glimepiride e successivamente randomizzati a insulina glargine al mattino o insulina NPH al momento di coricarsi o insulina glargine al momento di coricarsi per 24 settimane in aggiunta a 3 mg di glimepiride.

Per quanto riguarda il parametro primario di efficacia, i valori di HbA<sub>1c</sub>, il gruppo insulina glargine somministrata al mattino ha mostrato un miglioramento più pronunciato sia rispetto a insulina NPH serale (p<0.001) che a insulina glargine serale (p=0.008). Il numero di episodi ipoglicemici sono risultati simili in tutti e tre i gruppi; il numero di pazienti che ha riportato episodi ipoglicemici notturni è risultato significativamente più basso con insulina glargine somministrata al mattino o alla sera, che con NPH alla sera (entrambi i gruppi di glargine vs NPH serale: p<0.001) (11).

#### Tollerabilità

Come per tutte le insuline, l'effetto collaterale più frequente con insulina glargine risulta essere l'ipoglicemia; tale evento presenta una frequenza comparabile a quella che manifesta con NPH.

Dolore in sede di iniezione si manifesta più frequentemente con insulina glargine.

Una maggior incidenza di retinopatia con insulina glargine è stata rilevata in due studi; in uno di essi questa differenza è risultata significativa. Una successiva metanalisi effettuata su quattro studi di lungo periodo non ha peraltro confermato questo dato (3). Un panel di esperti consultato dalla Ditta Produttrice su sollecitazione dell'EMA ha concluso che non vi è motivo di sospettare che l'utilizzo di insulina glargine possa provocare una maggiore incidenza di effetti avversi a livello oculare (3).

#### Conclusioni

**Insulina glargine rispetto alle altre insuline a rilascio ritardato non presenta picchi di concentrazione e dopo infusione simula il profilo dell'insulina somministrata mediante infusione continua. Il farmaco è stato studiato per un massimo di 28 settimane in pazienti con diabete di tipo I e 52 settimane in quelli di tipo II. In tutti i pazienti il farmaco ha portato ad un controllo glicemico comparabile o migliore rispetto all'insulina NPH. Un vantaggio del farmaco sembra la minor incidenza di episodi di ipoglicemia notturna. Rimangono da stabilire gli effetti a lungo termine del farmaco sull'HbA<sub>1c</sub>, sull'evoluzione della malattia e sulle sue complicanze.**

#### BIBLIOGRAFIA:

- 1 Anonimus. *Med Lett Drugs Ther* 2001; 19: 77-79.
- 2 Drugdex Micromedex 2003; Vol 118.
- 3 EMEA Scientific Discussion. Lantus (Insulina glargine) EMEA 2002; CPMP/615/00.
- 4 Pieber TR, et al. *Diabetes Care* 2000; 23(2): 157-162.
- 5 Rosenstock J, et al. *Diabetes Care* 2000; 23(8): 1137-1142.

- 6 Ratner RE, et al. *Diabetes Care* 2000; 23(5): 639-643.
- 7 Raskin P, et al. *Diabetes Care* 2000; 23 (11): 1666-1671.
- 8 HOE 901/2004 Study Investigatots Group. *Diabet Med* 2003; 20(7): 545-551.
- 9 Yki-Jarvinen H, et al. *Diabetes Care* 2000; 23(8): 1130-1136.
- 10 Rosenstock J, et al. *Diabetes Care* 2001; 24(4): 631-636.
- 11 Fritsche A, et al. *Ann Intern Med* 2003; 138: 952-959.

#### COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITÀ	DOSAGGIO	COSTO per 100 UI
Insulina Glargine	Lantus	fl 10 ml 100 UI/ml	€ 5,78
Insulina Glargine	Lantus	cartucce 3 ml 100 UI	€ 5,78
Insulina Umana Isofano (NPH)	Humulin I	fl 10 ml 100 UI/ml	€ 2,07
Insulina Umana Isofano (NPH)	Humulin I	cartucce 3 ml 100 UI	€ 2,07
Insulina Umana Biosintetica (NPH)	Protafane HM	fl 10 ml 100 UI/ml	€ 2,47
Insulina Umana Biosintetica (NPH)	Protafane HM Penfill	cartucce 3 ml 100 UI	€ 2,49

Prezzi da banca dati Farmadati ottobre 2003

## LEPIRUDINA

data prima valutazione **23.09.03**  
data seconda valutazione **19.09.03**

**Specialità:** Refludan® (Aventis Pharma)

**Forma farmaceutica:** 10 fl ev 50 mg  
1 fl ev 50 mg

Prezzo: € 733,97  
€ 77,26

Prezzi da banca dati Farmadati marzo 2004

**ATC:** B01AX03

**Categoria terapeutica:** altri antitrombotici.

**Fascia di rimborsabilità:** H

**Indicazioni ministeriali:** attività anticoagulante in pazienti adulti con trombocitopenia da eparina (Heparin Associated Thrombocytopenia, HAT) di tipo II e malattia tromboembolica che richieda terapia antitrombotica parenterale. La diagnosi deve essere confermata da positività al test HIPAA (Heparin Induced Platelet Activation Assay, test dell'attivazione delle piastrine indotta da eparina) o da un test equivalente.

**Decisioni della CTR:** inserimento in PTORV nella categoria 20.04.01 - Antitrombotici.

**Commenti:** la Commissione, sulla base dei dati di letteratura disponibili, ha deciso di inserire il farmaco in PTORV con richiesta motivata previa presentazione di una copia del test HIPAA, in quanto la positività al test che confermi la diagnosi è specificatamente richiesta dalla scheda tecnica.

### ANALISI DELLA LETTERATURA

Lepirudina è un analogo ricombinante dell'irudina naturale, prodotta in tracce dalle ghiandole salivari della sanguisuga *Hirudo medicinalis*. Lepirudina è un inibitore altamente specifico della trombina libera e legata al coagulo. Il farmaco, registrato con procedura centralizzata nel 1997, ma solo da quest'anno in commercio in Italia, è indicato per il trattamento della trombocitopenia indotta da eparina (HIT o HAT di tipo II), complicanza della terapia con eparina che presenta un'incidenza dell'ordine dell'1%. La HAT è caratterizzata, oltre che da trombocitopenia, talvolta grave, da un'elevata predisposizione a complicazioni tromboemboliche (TEC) venose e arteriose, inclusi infarto del miocardio, eventi cerebrovascolari, amputazione degli arti o addirittura morte, insorti in seguito a trattamento continuativo con eparina, di norma 5-10 giorni dopo l'inizio della terapia. Il meccanismo patogenetico sembra essere legato alla formazione di anticorpi diretti principalmente contro il complesso eparina-fattore piastrinico 4. Nell'endotelio vascolare tale legame induce l'attivazione delle piastrine e il danno endoteliale che ne consegue dà origine a uno stato protrombotico. Gli anticorpi possono cross-reagire con le eparine a basso peso molecolare (LMWH) e frequentemente anche con gli eparinoidi, ma non è stata osservata reazione con lepirudina.

Alcuni trattamenti anticoagulanti, come l'impiego di LMWH e danaparoidi, sono stati utilizzati con diversi gradi di successo; entrambi i trattamenti presentano, però, il limite di reazioni crociate con gli HAT-anticorpi. Non esiste pertanto ad oggi un trattamento di scelta per la patologia (1).

### Efficacia clinica

**Due studi clinici** hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di lepirudina nella HIT (o HAT di tipo II). Entrambi gli studi sono stati eseguiti **senza controllo**, sia perché non esiste un'alternativa terapeutica approvata da impiegare come controllo attivo, sia perché l'uso del placebo non è stato considerato etico a causa dell'alto rischio di amputazione d'arto (10-20%) e morte (20-30%) stimato nei pazienti con HIT e complicanze trombotiche (2). È stato quindi usato come confronto un gruppo di controllo storico, costituito da pazienti registrati con diagnosi di HAT fatta negli ultimi 10 anni e confermata sierologicamente da HAT-anticorpi. Circa il 95% di essi aveva una trombocitopenia manifesta, mentre l'incidenza di TEC associata a eparina era simile a quella osservata nei pazienti studiati in modo prospettico per HAT acuta di tipo II. Come questi ultimi, essi avevano ricevuto diversi trattamenti terapeutici dopo la diagnosi di HAT di tipo II, tra cui LMWH, eparinoidi, anticoagulanti orali, ASA, trombolitici o nessun trattamento anticoagulante (1).

In entrambi gli studi gli endpoint di efficacia clinica, comparati con il controllo storico, sono stati l'incidenza combinata e individuale di morte, amputazione d'arto e nuove TEC.

**Il primo studio** ha arruolato pazienti con diagnosi di HIT (tipo immunologico di trombocitopenia indotta da eparina) basata su criteri clinici (diminuzione della conta piastrinica > 30% o < 10<sup>9</sup>/L e/o nuove TEC durante la somministrazione di eparina) e sulla presenza di HIT-anticorpi.

Lo studio prevedeva quattro schemi di dosaggio per il trattamento con lepirudina: A1) per pazienti con trombosi (n=51) 0.4 mg/kg in bolo e successivamente 0.15 mg/kg·h; A2) per pazienti con trombosi che ricevevano terapia trombolitica (n=5) 0.2 mg/kg in bolo e successivamente 0.1 mg/kg·h; B) per pazienti senza trombosi (n=18) 0.1 mg/kg·h; C) per pazienti sottoposti a chirurgia di bypass cardiopolmonare (n=8) 0.25 mg/kg in bolo e successivamente boli da 5 mg quando necessari.

La terapia con lepirudina è stata monitorata attraverso il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPPT), uno dei test di laboratorio che permette di indagare la componente plasmatica della coagulazione. È stato considerato come target un prolungamento da 1.5 a 3.0 volte del tempo di tromboplastina parziale attivata al baseline, con un massimo di due aggiustamenti di dose per bassi valori di aPPT. La durata del trattamento, variabile da 2 a 10 giorni, è stata prolungata laddove clinicamente indicato.

Degli 82 pazienti trattati, 71 rientravano nei criteri di inclusione predefiniti e sono stati confrontati con i 120 pazienti del controllo storico. Va sottolineato che le caratteristiche dei pazienti al baseline non erano del tutto sovrapponibili tra i due gruppi: i pazienti nel gruppo lepirudina erano, in media, sette anni più giovani di quelli del gruppo storico, ma un maggior numero di pazienti nel gruppo lepirudina presentava TEC multiple prima di iniziare il trattamento.

A 35 giorni dalla conferma della HIT, l'incidenza combinata di morte, amputazione d'arto, nuove TEC è risultata significativamente inferiore con lepirudina rispetto al gruppo di controllo (25.4% vs 52.1%,  $p=0.014$ ). Presi singolarmente, però, i diversi eventi non hanno mostrato differenze significative: morte (8.6% vs 22.3%,  $p=0.071$ ), amputazione d'arto (5.7% vs 8.2%,  $p=0.783$ ), nuove TEC (18.4% vs 32.1%,  $p=0.270$ ) (2).

**Nel secondo studio** i pazienti con diagnosi confermata di HIT sono stati trattati con lepirudina, ma dei 112 arruolati solo 95 sono stati considerati eleggibili. Gli schemi di trattamento previsti erano identici a quelli dello studio precedente, con la sola differenza che il gruppo sottoposto a chirurgia di bypass cardiopolmonare non era presente in questo studio. Il gruppo di confronto era rappresentato anche qui dal controllo storico (n=120). La durata media del trattamento è stata di 11 giorni.

A due settimane dal termine del trattamento con lepirudina, 11 pazienti (9.8%) erano morti, 10 (8.9%) avevano subito un'amputazione d'arto e 20 (17.9%) avevano presentato una nuova TEC. Dopo 35 giorni dalla conferma di HIT, l'incidenza cumulativa dell'endpoint composito è risultata inferiore, ma non statisticamente significativa, nel gruppo trattato con lepirudina rispetto al controllo storico (30.9% vs 52.1%,  $p=0.12$ ) (3).

Successivamente è stata pubblicata **una metanalisi dei due studi**, disegnata per valutare l'efficacia di lepirudina nel sottogruppo di pazienti con TEC al baseline. Il confronto con il controllo storico è stato effettuato sull'endpoint composito di morte, nuove TEC e amputazioni

d'arto. Inoltre, è stata valutata la correlazione tra i livelli di aPTT e gli outcome clinici per definire il range di prolungamento di aPTT più adeguato.

I pazienti inclusi nella metanalisi erano 113 del gruppo lepirudina e 91 del gruppo storico (di cui 75 considerati idonei per il confronto). Non è riportato nella pubblicazione il motivo per cui il controllo storico scelto era numericamente inferiore al gruppo storico usato come confronto nei due studi.

La metanalisi ha confermato l'incidenza significativamente inferiore dell'endpoint composito nel gruppo lepirudina. Il range di incremento di aPTT compreso tra 1.5 - 2.5 ha prodotto un ottimale effetto clinico con un moderato rischio di sanguinamento. Incrementi inferiori di aPTT sono risultati sub-terapeutici, mentre quelli superiori erano associati a un alto rischio di sanguinamento, senza che ci fosse un'ulteriore riduzione dell'incidenza dell'endpoint composito (4).

### **Tollerabilità**

La sicurezza del farmaco è stata valutata nei due studi descritti in termini di frequenza di sanguinamenti: nel corso dello studio HAT-1 (2) il 32.9% dei pazienti ha sperimentato almeno un episodio; in 11 pazienti (13.4%) si trattava di sanguinamenti maggiori. La percentuale di sanguinamenti è stata leggermente superiore nel gruppo lepirudina, ma la differenza non è risultata statisticamente significativa. Anche nel secondo studio (HAT-2) (3) il principale effetto collaterale era il sanguinamento: 53 pazienti (47.3%) hanno sperimentato almeno un episodio durante lo studio, mentre il 17% ha presentato sanguinamento maggiore. Non si è osservata alcuna emorragia intracranica o fatale. Nella metanalisi (4) gli episodi di sanguinamento sono risultati significativamente più frequenti con lepirudina ( $p=0.02$ ).

Il rischio di sanguinamento è aumentato nettamente con l'incremento di aPTT > 3 rispetto al range raccomandato di 1.5 - 3 (1).

In entrambi gli studi la formazione di anticorpi specifici antiirudina, della classe delle Ig-G, è stata registrata in circa il 40% dei pazienti e l'analisi al follow up, in un numero limitato di casi, ha mostrato che il titolo positivo persisteva almeno per due anni dopo la terapia.

Nel dossier EMEA del 1997 (1) il CPMP riportava che un piccolo numero di pazienti con titolo positivo era stato riesposto al trattamento con lepirudina, senza che si fossero verificati effetti sfavorevoli. Vista la limitatezza dei dati sulla riesposizione al farmaco in questi pazienti, il CPMP consigliava comunque di effettuare la riesposizione con cautela, senza però controindicarla, viste la severità della patologia e la mancanza di alternativa terapeutica.

Recentemente lo stesso Comitato e, in seguito, il Ministero della Salute (ottobre 2002) hanno pubblicato una nota informativa sulle reazioni anafilattiche in seguito a somministrazione di lepirudina. Sono stati riportati 7 casi di reazioni anafilattiche gravi, di cui 6 apparse dopo seconda o successiva riesposizione. L'esito è stato fatale in 5 casi.

In molti dei casi segnalati il farmaco lepirudina non era stato prescritto secondo le indicazioni autorizzate (5).

Il farmaco è in corso di studio e sono già stati pubblicati due trial clinici di notevole dimensione per il trattamento dell'ischemia miocardica acuta senza innalzamento ST e per il trattamento dell'infarto acuto del miocardio come terapia aggiuntiva alla trombolisi. L'impiego per queste ultime indicazioni non è attualmente registrato ed è pertanto da considerarsi ancora sperimentale (6, 7).

### Conclusioni

I dati a supporto dell'indicazione registrata di lepirudina (trattamento della HAT) provengono da due studi non controllati, in cui il controllo storico si presenta eterogeneo. La riduzione dell'endpoint composito (incidenza di morte, amputazioni d'arto, nuove TEC) è risultata significativa solo in uno dei due studi, mentre relativamente ai parametri più importanti (presi singolarmente), morte e

amputazione d'arto, l'incidenza non è risultata significativamente diversa.

Relativamente alla sicurezza, maggiore nel gruppo lepirudina è risultata, invece, la frequenza dei sanguinamenti.

Recentemente sono state inoltre segnalate reazioni anafilattiche, anche fatali, in seguito a somministrazione di lepirudina. La reazione si è quasi sempre sviluppata dopo la seconda o dopo le successive somministrazioni. In molti casi il farmaco non era stato prescritto per le indicazioni per cui è stato registrato. L'EMEA ha pertanto diffuso una nota informativa sulla sicurezza di lepirudina. Il farmaco risulta ad oggi l'unica alternativa registrata per il trattamento della HAT di tipo II, ma i dati di efficacia e sicurezza sono ancora limitati. Pertanto l'impiego di lepirudina deve essere attentamente monitorato.

Il costo di 10 giorni di trattamento con lepirudina (Refludan®) al dosaggio di mantenimento consigliato (per un paziente di 70 kg) è pari a € 3.743.

### BIBLIOGRAFIA:

- 1 Refludan European Public Assessment Report – [www.eudra.org/humandocs/Humans/EPAR/Refludan/Refludan.htm](http://www.eudra.org/humandocs/Humans/EPAR/Refludan/Refludan.htm).
- 2 Greinacher A, et al. *Circulation* 1999; 99: 73-80 (HAT-1).
- 3 Greinacher A, et al. *Circulation* 1999; 100: 587-93 (HAT-2).

4 Greinacher A, et al. *Blood* 2000; 96: 846-51.

5 <http://www.ministerosalute.it/medicinali/farmacovigilanza/nota.asp?val=Refludan> (accesso il 02.09.03).

6 Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes-2 (OASIS-2) Investigators. *Lancet* 1999; 353: 429-38.

7 Neuhaus KL, et al. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 966-73 (HIT-4).

### COSTI PER IL TRATTAMENTO

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO DA SCHEDA TECNICA	COSTO PER DUE GIORNI DI TERAPIA	COSTO PER DIECI GIORNI DI TERAPIA (DURATA MEDIA DA STUDI CLINICI)
Lepirudina	0,4 mg/kg ev in bolo poi 0,15 mg/kg/ora per 2-10 giorni	€ 807,40 (11 fl)	€ 3.743,25 (51 fl)

Prezzo banca dati Farmadati marzo 2004

**MANIDIPINA**data valutazione **19.12.03**

**Specialità:** Iperpen® (Chiesi Farmaceutici)  
Vascoman® (Takeda)

**Forma farmaceutica:** 28 cpr 20 mg

Prezzo: € 26,31

Prezzo da banca dati Farmadati marzo 2004

**ATC:** C08CA11

**Categoria terapeutica:** Calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare

**Fascia di rimborsabilità:** A

**Indicazioni ministeriali:**

- ipertensione arteriosa lieve e moderata
- ipertensione arteriosa essenziale

**Decisioni della CTR:** farmaco inserito in PTORV nella categoria 8.05.05 – Vasodilatatori diretti – calcioantagonisti con azione anche vasodilatante ad azione lunga.

**Nota di classe:** farmaci ad attività equivalente; le singole C.T. ne scelgano uno ad azione rapida e uno ad azione lenta.

**Commenti:** La Commissione durante la revisione completa della categoria “cardiovascolari” decide di inserire la manidipina come farmaco sostanzialmente equivalente agli altri calcio-antagonisti ad azione lenta.

## ANALISI DELLA LETTERATURA

La manidipina è un calcio antagonista diidropiridinico di seconda generazione registrato in Italia per il trattamento dell'ipertensione arteriosa. L'effetto terapeutico dei calcio-antagonisti è dovuto a una vasodilatazione sistemica causata dalla inibizione del flusso degli ioni calcio verso l'interno delle cellule attraverso i canali del calcio.

Dopo somministrazione orale, la manidipina viene assorbita per il 36-60% e dà una risposta in 15-45 minuti. Il suo effetto si protrae nelle 24 ore. Manidipina viene sottoposta ad un estensivo metabolismo epatico di primo passaggio, con il 63% di una dose orale eliminato nelle feci e il 31% eliminato nelle urine sottoforma di metaboliti (1).

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg/die, con la possibilità di aumentare tale dose dopo 1-2 settimane di trattamento fino a 20 mg/die.

### **Efficacia clinica e tollerabilità**

Alcuni studi, la maggior parte dei quali di piccole dimensioni, hanno testato l'efficacia di manidipina in confronto ad altri trattamenti antiipertensivi nell'ipertensione essenziale lieve-moderata.

Un **primo studio** (2) ha confrontato manidipina (a una dose iniziale di 10 mg) vs amlodipina 5 mg in 499 pazienti. Le dosi dei farmaci potevano essere raddoppiate qualora, dopo 4 settimane, non si fosse verificata una riduzione di almeno 10 mmHg o se la pressione diastolica non

fosse scesa almeno a 90 mmHg. Dopo 12 settimane, in caso di insuccesso, è stata aggiunta una dose di enalapril 10 mg. La principale misura di esito è stata la equivalenza nella riduzione della pressione sistolica e diastolica da seduti dopo 8 settimane secondo una analisi “per protocol”. Tale riduzione è risultata equivalente per manidipina (15.2 e 11.3 mmHg) e amlodipina (17.0 e 12.3 mmHg). Sotto il profilo della sicurezza gli effetti collaterali sono risultati simili nei due gruppi, a parte il verificarsi di un numero significativamente più grande di edemi alla caviglia con amlodipina.

In un **secondo studio** randomizzato e in doppio cieco di piccole dimensioni (n=60), manidipina (5-10 mg) è stata confrontata con amlodipina (5-10 mg), felodipina (5-10 mg) e lacidipina (4-6 mg) sulla capacità di ridurre la pressione arteriosa, sul battito cardiaco e sulla concentrazione plasmatica di noradrenalina (3). Tutti e quattro i farmaci hanno causato una riduzione della pressione arteriosa sovrapposibile; solo nel gruppo trattato con felodipina si è registrato un aumento statisticamente significativo del battito cardiaco confrontato con il valore di base. Solo amlodipina e felodipina sono risultate associate con un aumento persistente di concentrazione plasmatica di noradrenalina. Non si è verificata differenza nell'incidenza globale di effetti collaterali. L'evento avverso più frequente è stato edema alle caviglie (3 pazienti con amlodipina, 2

con felodipina, 1 con lacidipina e 1 con manidipina).

Un **terzo studio** ha confrontato manidipina (10-40 mg) con delapril (15-60 mg) in 45 pazienti totali per 12 mesi (4). Il trial, randomizzato e in doppio cieco ha dimostrato una riduzione superiore della pressione diastolica nel gruppo manidipina vs delapril, mentre non si è registrata alcuna differenza significativa per la pressione sistolica, sebbene il battito cardiaco risultasse significativamente aumentato nel gruppo trattato con manidipina.

Manidipina è stata anche studiata in pazienti diabetici. Uno **studio in doppio cieco randomizzato** (5) ha confrontato manidipina (10-20 mg) vs enalapril (10-20 mg) per 24 settimane in pazienti (n=101) con diabete non complicato di tipo 2. I due farmaci sono risultati egualmente efficaci nel ridurre la pressione arteriosa di almeno 10 mmHg (69% manidipina vs 78% enalapril); la percentuale di pazienti con pressione diastolica alla fine dello studio inferiore a 90 mmHg non è risultata differente (80% e 73% rispettivamente) come la percentuale con lettura finale della pressione arteriosa di 140/85 mmHg o meno (22% in ognuno dei due gruppi). L'effetto di entrambi i farmaci sul metabolismo del glucosio e dei lipidi sierici è risultato

equivalente. Entrambi i farmaci sono risultati ben tollerati, sebbene due pazienti trattati con manidipina abbiano dovuto interrompere il trattamento a causa di vampate, mal di testa ed edema alle caviglie.

Un altro **piccolo studio** (39 pazienti) in pazienti affetti da diabete di tipo 2, con proteinuria iniziale inferiore a 30 mg/dl, ha confrontato manidipina (10 mg) vs delapril (30 mg) per due anni. L'obiettivo era quello di verificare il controllo della nefropatia tramite la misurazione dell'albuminuria. Albuminuria si è verificata in 4 pazienti trattati con manidipina, ma in nessuno trattato con delapril (6).

### Conclusioni

**L'efficacia di manidipina nel controllo della pressione arteriosa lieve-moderata è risultata sovrapponibile a quella dei calcio-antagonisti già disponibili. I dati sul vantaggio del mancato aumento del battito cardiaco non sono concordanti in tutti gli studi pubblicati. La possibilità che manidipina possa provocare meno edemi alle caviglie rispetto agli altri calcio-antagonisti deve essere verificata su numeri più grandi.**

### BIBLIOGRAFIA:

- 1 Cheer SM, McClellan K. *Drugs* 2001; 61(12): 1777-1799.
- 2 Zanchetti A, et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38(4): 642-650.

3 Fogari R, et al. *J Hypertens* 2000; 18 (12): 1871-1875.

4 Saku K, et al. *Clin Ther* 1992; 14 (6): 813-820.

5. Mancina G, et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35(6): 926-931.

6 Shiba T, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47(2): 97-104.

### COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO/DIE	COSTO/DIE
Manidipina	10-20 mg/die	€ 0,47 - 0,94 (1/2 - 1 cpr da 20 mg)
Amlodipina	5-10 mg/die	€ 0,60 - 1,04 (1 cpr da 5 mg - 1 cpr da 10mg)
Felodipina	5-10 mg/die	€ 0,50 - 0,92 (1 cpr da 5 mg - 1 cpr da 10mg)
Lacidipina	2-6 mg/die	€ 0,33 - 0,98 (1/2 cpr da 4 mg - 1 cpr da 6 mg)
Lecarnidipina	10-20 mg/die	€ 0,59 - 1,82 (1 - 2 cpr da 10 mg)
Nifedipina	30-60 mg/die	€ 0,28 - 0,41 (3 cpr da 10 mg - 3 cpr da 20 mg)
Verapamile	120-480 mg/die	€ 0,17 - 0,69 (1 cpr da 120 mg - 2 cpr da 240 mg)

Prezzi da banca dati Farmadati, marzo 2004

**NEBIVOLOLO**data valutazione **19.12.03**

**Specialità:** Lobivon® (Menarini)  
Nebilox® (Glaxo Smithkline)

**Forma farmaceutica:** 28 cpr 5 mg

Prezzo: € 15,62

Prezzo da banca dati Farmadati marzo 2004

**ATC:** C07AB12

**Categoria terapeutica:** Betabloccanti, selettivi, non associati

**Fascia di rimborsabilità:** A

**Indicazioni ministeriali:** trattamento dell'ipertensione essenziale.

**Decisioni della CTR:** farmaco inserito in PTORV nella categoria 08.04.03 e 8.05.04 –  $\beta$ -bloccanti ad azione anche vasodilatante.

**Nota di classe per la categoria  $\beta$ -bloccanti:** le singole C.T. scelgano non più di quattro preparati di cui uno cardioselettivo e uno con intrinseca azione simpatico-mimetica.

**Commenti:** la Commissione, durante la revisione completa della categoria "cardiovascolari" decide di inserire il nebilololo. Tale farmaco, oltre all'azione  $\beta$ -bloccante selettiva sembrerebbe presentare anche proprietà vasodilatatrici NO mediate che potrebbero risultare utili nella terapia antipertensiva.

**ANALISI DELLA LETTERATURA**

Nebivololo è un agente  $\beta$ -bloccante di terza generazione che presenta selettività d'azione per il sottotipo recettoriale  $\beta$ -1. Questo principio attivo lipofilico, presente in commercio come miscela racemica, sembra avere anche un'azione vasodilatatoria NO mediata, tuttavia, il reale vantaggio di questa azione in termini di effetto clinico non è stato ancora chiaramente dimostrato (1).

Il farmaco è registrato in Italia per il trattamento dell'ipertensione essenziale, patologia in cui la sicurezza e l'efficacia dei beta-bloccanti è stata ampiamente stabilita.

Nebivololo presenta un rapido assorbimento dopo somministrazione orale con un picco di concentrazione dopo 0.5 – 2.0 ore senza significative modifiche se assunto in concomitanza coi pasti. Il farmaco risulta legato alle proteine plasmatiche per il 98% circa (1-2). L'effetto antiipertensivo del farmaco è stato valutato in numerosi studi, per la maggior parte condotti in doppio cieco e controllati verso placebo. Dosi di 2.5, 5 e 10 mg somministrati giornalmente per 4 settimane hanno dimostrato di ridurre significativamente la pressione media diastolica da supini rispetto al placebo; non sono invece emerse differenze significative in termini di efficacia tra i due dosaggi 5 e 10 mg (1).

**Efficacia clinica e tollerabilità**

*Confronto con altri  $\beta$ -bloccanti.*

Al momento sono stati pubblicati **due studi di confronto** con il  $\beta$ -bloccante selettivo **atenololo**.

**Il primo studio randomizzato (3), in doppio cieco** è stato condotto su 364 pazienti con ipertensione essenziale cui è stato somministrato atenololo 50 mg (121) o nebilololo 5 mg (119) o placebo (124), dopo un mese di run-in con placebo in singolo cieco. A due settimane dall'inizio del trattamento attivo e durante tutto il seguente periodo di trattamento, entrambi i farmaci hanno abbassato i valori di pressione sistolica e diastolica significativamente ( $p < 0.001$ ) rispetto al placebo, ma senza apprezzabili differenze tra di loro. Entrambi i farmaci hanno protetto dal lieve aumento della pressione diastolica che si registra in piedi. La percentuale di pazienti responders (pressione diastolica da seduti minore a 90 mmHg) è stata del 59% per atenololo e nebilololo e del 29% per il placebo ( $p < 0.001$  per entrambi i farmaci vs placebo).

La frequenza cardiaca da seduto si è ridotta significativamente nei 2 gruppi che hanno ricevuto il trattamento attivo ( $p < 0.001$  vs placebo per entrambi i farmaci). Entrambi i trattamenti attivi sono stati ben tollerati. Il 28% dei pazienti trattati con nebilololo, il 31% dei pazienti trattati con atenololo e il 25% dei pazienti che hanno ricevuto placebo hanno riportato eventi avversi; i più frequenti sono stati fatica, mal di testa, dispnea, insonnia, parestesia e vertigini.

**Il secondo studio (4), in doppio cieco, a gruppi paralleli**, ha arruolato 30 pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo II non insulino dipendente (NIDDM), a ricevere 5mg/die di nebilololo o 50 mg/die di atenololo per 6 me-

si dopo un periodo di run-in di 4 settimane con placebo. L'associazione, spesso presente, tra ipertensione e NIDDM è ben nota per essere correlata ad un aumento di rischio di complicazioni cardiovascolari. La resistenza all'insulina, inoltre, sembra essere un fattore di rischio aggiuntivo per malattia coronarica cardiaca. Lo scopo dello studio è stato confrontare il nebivololo vs atenololo in termini di alterazione della sensibilità all'insulina e di controllo della pressione sanguigna. Entrambi i farmaci hanno ridotto marcatamente i valori di pressione arteriosa durante le prime 3 settimane di trattamento e i miglioramenti sono stati mantenuti e aumentati alla fine delle 24 settimane di studio. I due trattamenti sono risultati ugualmente efficaci ( $p > 0.05$  Mann-Whitney U-test). Non ci sono stati cambiamenti statisticamente significativi in termini di utilizzo di glucosio dell'organismo con nessuno dei due trattamenti, né differenze tra i due trattamenti stessi. I due farmaci quindi non sembrano avere effetti avversi nei confronti del metabolismo dei carboidrati valutati come livello di HbA1c (emoglobina glicosilata), escrezione nelle 24 ore di glucosio o peptide C, utilizzo totale di glucosio da parte dell'organismo e sensibilità all'insulina. Quest'ultimo dato è in contrasto con precedenti studi in cui si dimostrava una riduzione dell'utilizzo totale di glucosio e una riduzione della sensibilità all'insulina, nonostante il mantenuto effetto antiipertensivo in pazienti trattati con  $\beta$ -bloccanti. In realtà in tutti questi studi precedenti i pazienti non soffrivano di NIDDM e questo suggerisce che l'effetto di blocco della sensibilità nei confronti dell'insulina può essere diversa a seconda delle caratteristiche basali dei pazienti.

Il nebivololo è stato confrontato anche con un altro agente  $\beta$ -antagonista selettivo, il metoprololo, in termini di efficacia e sicurezza. Cinque mg di nebivololo 1/die o 100 mg di metoprololo 2/die sono stati somministrati per 3 mesi ai 155 pazienti con ipertensione da lieve a moderata arruolati per **questo studio multicentrico, in doppio cieco**; lo studio è iniziato dopo una fase di run-in della durata di 1 mese.

Dal primo mese di trattamento attivo è stata osservata una diminuzione statisticamente significativa della pressione arteriosa e frequenza cardiaca in entrambi i gruppi sia in posizione supina, da seduti o in piedi e questa diminuzione è continuata durante l'intera durata dello studio. Il 79.5% dei pazienti trattati con nebivololo vs il 65.6% ( $p=0.04$ ) di quelli trattati con metoprololo sono arrivati a livelli pressori normali (diastolica minore di 90mmHg). Una risposta parziale (diminuzione  $>10\%$  ma diastolica ancora  $> 90$ mmHg) è stata registrata nel 17.2% dei pazienti trattati con metoprololo ma solo nel 2.7% ( $p=0.01$ ) dei pazienti trattati con nebivololo, mentre il numero di pazienti non responders è risultato simile nei due gruppi (17.8% del gruppo nebivololo e 17.2% del gruppo metoprololo). L'incidenza di eventi avversi registrati nei pazienti trattati con nebivololo è stata simile a quella registrata durante la fase di run-in mentre maggiore è risultata quella nel gruppo metoprololo. Il nebivololo quindi si è

dimostrato un efficace agente antiipertensivo nel normalizzare la pressione sanguigna con un profilo di sicurezza favorevole (5).

### Confronto con altri antiipertensivi

#### *Calcio-antagonisti*

L'efficacia e la tollerabilità del nebivololo (5mg/die) è stata confrontata con la nifedipina (20mg/2die, formulazione retard), **in uno studio di 12 settimane, randomizzato, in doppio cieco** su 420 pazienti ipertesi. L'efficacia dei due principi attivi nel ridurre pressione sistolica e diastolica senza causare effetti ortostatici dopo le prime 2 settimane di trattamento è risultata comparabile. Nifedipina ha prodotto gli eventi avversi aspettati (mal di testa, vampate, edema) mentre il nebivololo è risultato ben tollerato e ha inoltre prodotto una leggero ma significativo abbassamento della frequenza cardiaca (6).

**Uno studio recente, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco** ha confrontato l'efficacia di trattamento nell'ipertensione arteriosa essenziale da lieve a moderata nei pazienti anziani del nebivololo rispetto all'amlodipina. Dopo un periodo in cui a tutti i pazienti arruolati è stato somministrato il placebo (run in), 168 pazienti dei 184 arruolati rientravano nei criteri di inclusione e sono stati randomizzati a ricevere nebivololo 2.5 – 5 mg oppure amlodipina 5 – 10 mg per 12 settimane. Dopo 8 settimane di terapia a dosaggio pieno i pazienti non responders hanno ricevuto una terapia aggiuntiva con il diuretico idroclorotiazide (6.25-25mg/die).

Criteri primari di efficacia sono stati definiti come i cambiamenti di pressione sanguigna da seduti e la percentuale di risposta alla fine del periodo in doppio cieco mentre i criteri secondari di efficacia sono stati definiti come cambiamenti della pressione in piedi e cambiamenti della frequenza cardiaca da seduti e in piedi. Mentre le valutazioni di tollerabilità sono state fatte su tutti 168 i pazienti, l'efficacia è stata valutata secondo una analisi "intention to treat" (ITT) su 158 pazienti che hanno avuto almeno una valutazione della pressione arteriosa dopo il baseline e il cui valore di pressione diastolica al baseline da seduti era  $\geq 90$  mm Hg e secondo una analisi "per protocol" (PP) su tutti i pazienti che hanno completato la fase in doppio cieco. Dopo 12 settimane di trattamento è stata osservata nei due gruppi una percentuale di risposta simile e un analogo trend nel cambiamento della pressione diastolica da seduti sia nell'analisi PP che ITT. Secondo l'analisi "per protocol" una pressione sistolica leggermente più bassa da seduti è stata registrata alla quarta settimana ( $p < 0.005$ ) e alla settimana ottava ( $p < 0.05$ ) nel gruppo amlodipina rispetto al gruppo nebivololo. La pressione in piedi non è risultata differente tra i due gruppi. La frequenza cardiaca è risultata minore durante tutto il trattamento nel gruppo nebivololo ( $p < 0.001$ ).

Ai pazienti non responders al trattamento singolo (16 nel gruppo nebivololo e 8 nel gruppo amlodipina) l'aggiunta di idroclorotiazide ha portato ad una significativa diminuzione di pressione sistolica ( $p < 0.001$ ) e diastolica

( $p < 0.001$ ) da seduto rispetto al baseline in entrambi i gruppi. Gli eventi avversi registrati (mal di testa ed edema alla caviglia) sono stati significativamente più alti con amlodipina ( $p < 0.05$ ) (7).

#### ACE-inibitori

Il farmaco è risultato ugualmente efficace alla dose standard di lisinopril in un **piccolo studio in doppio cieco, in crossover** di 8 settimane su 29 pazienti con ipertensione primaria (8).

Nei confronti di enalapril il nebivololo risulta essere più efficace da quanto emerge dal **principale studio**, disponibile in letteratura (9). Quattrocentodiciannove pazienti ipertesi sono stati reclutati per un trattamento di 12 settimane e randomizzati a ricevere 10 mg/die di enalapril o 5 mg/die di nebivololo. Sessantacinque pazienti hanno abbandonato lo studio principalmente a causa di inefficacia del trattamento (6 nel gruppo nebivololo e 17 nel gruppo enalapril) o eventi avversi (9 nel gruppo nebivololo e 12 nel gruppo enalapril); 11 pazienti hanno interrotto lo studio già nella fase "run-in" durante il trattamento con placebo.

La riduzione della pressione diastolica da seduto dal baseline (primo criterio di valutazione) è risultata significativamente maggiore con nebivololo rispetto ad enalapril (-12,3mmHG vs -9,9mmHG;  $p = 0.009$ ). Va sottolineato che al baseline il valore di pressione diastolica da seduto era leggermente ma significativamente minore nel gruppo nebivololo. Alla dodicesima settimana di studio, il 70% dei

pazienti trattati con nebivololo vs il 55% dei pazienti trattati con enalapril sono risultati responders alla terapia ( $p = 0.002$ ). La percentuale "trough-to-peak" per la pressione sistolica a tre mesi di trattamento è stata del 83,9% per il nebivololo e 60,1% per enalapril ( $p = 0.02$ ). Nessuno dei due farmaci ha mostrato effetti ipotensivi ortostatici apprezzabili. La frequenza cardiaca, simile al baseline nei due gruppi, è diminuita maggiormente nel gruppo nebivololo ( $p < 0.001$ ). Gli eventi avversi sono stati di grado lieve-moderato per entrambi i gruppi con una maggior incidenza di tosse nel gruppo enalapril rispetto ad nebivololo ( $p = 0.0045$ ).

#### Conclusioni

**Il nebivololo è risultato sostanzialmente sovrapponibile in termini di efficacia agli altri  $\beta$ -bloccanti. Il farmaco è ben tollerato e gli eventi avversi sono stati di lieve-moderata intensità. Quelli riportati più frequentemente sono stati mal di testa, vertigine, fatica e parestesie.**

**I dati a disposizione suggeriscono un potenziale effetto protettivo del farmaco nei confronti della funzione del ventricolo sinistro. Gli studi condotti in questo senso hanno coinvolto un ristretto numero di volontari sani o pazienti con ipertensione con o senza ipertrofia ventricolare sinistra o pazienti con insufficienza cardiaca da lieve a moderata (dovuta a malattia coronarica o cardiomiopatia). Tuttavia le reali implicazioni cliniche di questo effetto protettivo nonché dell'azione vasodilatatoria NO mediata necessitano di essere ulteriormente confermate (1).**

#### BIBLIOGRAFIA:

- 1 McNeely W, Goa KL. *Drugs* 1999; 57(4): 633-651.
- 2 Drugdex Micromedex 2002; Vol. 115.
- 3 Van Nueten L, et al. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 135-140.
- 4 Fogari R, et al. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 753-757.

- 5 Uhler O, et al. *Drug Invest* 1991; 3(suppl.1): 107-110.
- 6 Van Nueten L, et al. *Am J Ther* 1998; 5(4): 237-243.
- 7 Mazza A, et al. *Blood Press* 2002; 11: 182-188.
- 8 Lacourciere Y, et al. *Am J Ther* 1994; 1(1): 74-80.
- 9 Van Nueten L, et al. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 813-819.

## COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO/DIE	COSTO/DIE
Nebivololo	5 mg/die	€ 0,56
Acebutololo	400-1200 mg/die	€ 0,24-0,72
Atenololo	100 mg/die	€ 0,21
Metoprololo	100-200 mg/die	€ 0,17-0,33
Bisoprololo	10 mg/die	€ 0,40
Carvedilolo	25-50 mg/die	€ 0,66-1,32
Labetalolo	200-400 mg/die	€ 0,37-0,75

Prezzi da banca dati Farmadati, marzo 2004

## OSSIDO DI AZOTO

data valutazione 19.12.03

**Specialità:** INOmax®

**Forma farmaceutica:** 400 ppm mol/mol

**ATC:** R07AX

**Categoria terapeutica:** gas per inalazione

**Fascia di rimborsabilità:** C - uso ospedaliero

**Indicazioni ministeriali:** INOmax®, unitamente a supporto ventilatorio e ad altri agenti idonei, è indicato per trattare i neonati di > 34 settimane di gestazione affetti da insufficienza respiratoria ipossica associata ad evidenza clinica o ecocardiografica di ipertensione polmonare, onde migliorare l'ossigenazione e ridurre la necessità di usare un ossigenatore extracorporeo a membrana.

**Decisioni della CTR:** farmaco NON INSERITO IN PTORV.

**Commenti:** il costo del gas come specialità medicinale è estremamente elevato; esiste, peraltro, la possibilità di utilizzare la miscela NO/azoto presente sul mercato come gas medicinale secondo le monografie della Farmacopea Europea. La Commissione non ritiene, pertanto, di inserire l'ossido di azoto come specialità medicinale in PTORV.

Prezzo: € 140 per ora di terapia  
Prezzi da listino ditta Giugno 2003

### ANALISI DELLA LETTERATURA

INOmax® è una nuova specialità medicinale costituita da una miscela gassosa contenente ossido nitrico come principio attivo e azoto come eccipiente. Viene somministrato al paziente attraverso un sistema ventilatore. Recentemente registrato con procedura centralizzata europea, INOmax® è indicato, in combinazione con supporto ventilatorio e altri agenti appropriati, per il trattamento dell'insufficienza respiratoria ipossica del neonato associata a ipertensione polmonare.

Secondo quanto riportato dalla ditta, INOmax® è prodotto secondo le direttive GMP dell'industria farmaceutica a garanzia di qualità, purezza e stabilità del prodotto. INOmax® non segue quindi la legislazione dei gas medicinali, ma quella dei farmaci. Il prodotto commerciale comprende, oltre al gas, la fornitura dei macchinari per l'erogazione e il monitoraggio.

L'ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN) è una sindrome patofisiologica complessa caratterizzata dall'assenza del fisiologico crollo delle resistenze cardiovascolari polmonari subito dopo la nascita. Questo determina uno shunt destro-sinistro attraverso le comunicazioni anatomiche tipiche dell'età fetale, con conseguente ipossia arteriosa sistemica. La PPHN può essere primitiva o secondaria ad altre patologie, come le sindromi da aspirazione di meconio e da distress respiratorio, polmonite e sepsi, ernia diaframmatica congenita, ipoplasia polmonare.

La terapia convenzionale consiste nell'iperossigenazione attraverso ventilazione meccanica con miscele di gas iperossici, alcalosi indotta, sedazione profonda e paralisi farmacologica per ridurre la vasoattività polmonare. L'impiego di vasodilatatori come la tolazolina (non in commercio in Italia) e il sodio nitroprussiato endovenosi, causando ipotensione sistemica come effetto collaterale, può determinare un aggravamento della situazione. Nelle forme più severe di insufficienza respiratoria ipossica, cioè quando l'indice di ossigenazione (OI) - definito come rapporto tra concentrazione frazionata di ossigeno nel gas inspirato ( $FiO_2$ ) e pressione dell'ossigeno arterioso ( $PaO_2$ ) - è superiore a 40, l'ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) ha un'efficacia documentata nel ridurre la mortalità, ma è una procedura invasiva d'eccezione.

L'impiego di NO inalato (iNO) per il trattamento della PPHN risale all'inizio degli anni novanta, quando comparvero i primi studi favorevoli al suo utilizzo. È stato dimostrato che NO aumenta la concentrazione di cGMP nelle cellule muscolari lisce dei vasi polmonari, provocando il rilassamento della tonaca media vasale. Inducendo vasodilatazione, iNO migliora il flusso sanguigno polmonare e l'ossigenazione. Gli effetti sistemici sono trascurabili data la breve emivita di NO, inattivato in seguito a legame con emoglobina (1).

### **Efficacia clinica**

I principali studi clinici, di fase III, hanno valutato l'effi-

cazia di iNO nel ridurre il bisogno di ECMO in neonati con PPHN o insufficienza respiratoria ipossemica.

Di questi, due sono stati considerati gli studi cardine per la valutazione di iNO nell'insufficienza respiratoria ipossemica del neonato con  $OI > 25$  e hanno condotto alla registrazione del gas come specialità medicinale.

Uno **studio prospettico, multicentrico, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco** ha valutato la capacità di iNO di ridurre la mortalità e/o il bisogno di ricorrere a ECMO in 235 neonati con diagnosi di insufficienza respiratoria ipossica secondaria a sindrome da aspirazione del meconio (MAS, 49%), polmonite o sepsi (21%), ipertensione polmonare primaria (PPH, 17%), sindrome da distress respiratorio (RDS, 11%) o altro. I neonati arruolati, nati a termine o vicino al termine, con periodo gestazionale superiore alle 34 settimane e  $OI > 25$ , sono stati randomizzati a ricevere iNO ( $n=114$ ) oppure ossigeno al 100% ( $n=121$ ). Prima della randomizzazione, i neonati hanno ricevuto le terapie convenzionali più aggressive, come induzione di alcalosi e trattamento con surfattanti bovini. La concentrazione iniziale di iNO era pari a 20 ppm. Solo nei casi in cui dopo 30 minuti l'incremento di  $PaO_2$  era  $< 20$  mmHg, la concentrazione è stata aumentata a 80 ppm. La durata massima del trattamento è stata di 336 ore (14 giorni), di cui massimo 10 con concentrazione  $\geq 5$  ppm.

L'incidenza combinata di morte e/o inizio di ECMO (end point primario) ha mostrato un chiaro vantaggio per il gruppo trattato con NO (46% vs 64% del controllo,  $p=0.006$ ). Ha ricevuto ECMO il 55% dei pazienti del gruppo controllo e il 39% dei pazienti del gruppo NO. I 36 decessi complessivi si sono verificati per cause simili nei due gruppi.

La terapia con iNO è, quindi, in grado di ridurre l'incidenza combinata di morte e/o ricorso a ECMO in neonati a termine o quasi a termine non rispondenti alle terapie convenzionali, sebbene non si possa parlare di riduzione significativa della mortalità (14% per il gruppo NO vs 17% per il controllo,  $p=0.60$ ) (2).

Un **secondo studio prospettico, multicentrico, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco** ha arruolato 248 neonati, in prevalenza maschi, con evidenza ecocardiografica di ipertensione polmonare senza danni cardiaci strutturali, con periodo gestazionale superiore alle 34 settimane e  $OI > 25$ . Ciascun neonato è stato assegnato a una delle cinque categorie diagnostiche (MAS, PPHN, RDS, polmonite, ipoplasia polmonare) e poi randomizzato al trattamento con NO ( $n=126$ ) o al gruppo di controllo rappresentato da azoto ( $n=122$ ). Obiettivo primario era valutare il numero di pazienti per cui si è dovuto ricorrere a ECMO. Il trattamento è iniziato per tutti con 20 ppm di iNO. Dopo 4 ore per alcuni neonati e dopo 24 ore per tutti gli altri, la dose di iNO è stata ridotta a 5 ppm per non più di 96 ore.

È stato necessario il ricorso a ECMO nel 38% dei neonati trattati con iNO e nel 64% di quelli del gruppo di controllo ( $p=0.001$ ). La mortalità a 30 giorni è risultata

simile nei due gruppi. La conclusione degli autori è che iNO a basse dosi riduce il bisogno di ECMO in neonati con insufficienza respiratoria ipossica e ipertensione polmonare (3).

Una **revisione sistematica del gruppo Cochrane**, che ha preso in esame 12 studi controllati randomizzati tra cui i due descritti, ha concluso che iNO dovrebbe essere somministrato in neonati a termine o prossimi al termine con insufficienza respiratoria ipossica (esclusi quelli con ernia diaframmatica) non rispondenti alle terapie correnti. La terapia con iNO, infatti, è risultata efficace nel ridurre il ricorso a ECMO ( $NNT=5.3$ ) (4).

### **Tollerabilità**

Con l'impiego di iNO si possono presentare due problemi tossicologici importanti: la rapida conversione di NO in  $NO_2$  in presenza di ossigeno e la metemoglobinemia. I due parametri, che vanno monitorati durante il trattamento, aumentano all'aumentare della dose. A concentrazioni di iNO superiori a 20 ppm il rischio di tossicità aumenta. È possibile che concentrazioni inferiori (5 o 10 ppm) presentino un miglior profilo rischio-beneficio, ma la concentrazione ottimale di iNO non è ancora stata definita.

Per quanto riguarda gli effetti avversi più comuni a livello cardiovascolare e cerebrale, non si sono registrate differenze significative tra il gruppo trattato con iNO e il controllo.

La somministrazione di iNO dovrebbe avvenire per brevi periodi di tempo e con dosaggio via via decrescente poiché è documentato che la brusca interruzione provoca reazioni da sospensione, come ipossemia e ipertensione polmonare (1).

### **Costi**

Il costo della terapia con INOmax® è pari a € 4.508 per 40 ore e € 4.956 per 44 ore, tempi che corrispondono alla durata media rispettiva della terapia nei due studi descritti. Il gas viene fornito a pagamento fino alle 96 ore (€ 10.780). È possibile, comunque, utilizzare la miscela NO/azoto presente sul mercato come gas medicinale secondo le monografie della Farmacopea Europea, che presenta un costo notevolmente inferiore. Il clinico richiede la fornitura alla ditta di ossido di azoto, in conformità alla legislazione vigente in materia di richiesta di preparazioni magistrali. La ditta fornitrice fornirà una dichiarazione che certifichi che la miscela è conforme alla Farmacopea Europea e come tale si può considerare gas medicinale.

### **Conclusioni**

**L'utilizzo di NO per inalazione è una pratica già diffusa da anni, come risulta dalla revisione condotta dal gruppo Cochrane.**

**I due studi principali presentati per ottenere la registrazione del gas come specialità medicinale confermano l'efficacia di NO inalato nel trattamento dell'ipertensione polmonare persistente del neonato. Solo uno dei due**

studi ha valutato gli effetti sulla mortalità, per di più all'interno di un end point combinato.

Il costo della terapia con INOmax® è pari a € 4.508 per 40 ore e € 4.956 per 44 ore, tempi che corrispondono alla durata media rispettiva della terapia nei due studi de-

scritti. Si segnala la possibilità di utilizzare la miscela NO/azoto presente sul mercato come gas medicinale (preparazione magistrale) secondo le monografie della Farmacopea Europea, che presenta un costo notevolmente inferiore.

---

#### BIBLIOGRAFIA:

- 1 Nitric oxide European Public Assessment Report  
www.eudra.org/humandocs/Humans/EPAR/inomax/inomax.htm.  
2 Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS).

- N Engl J Med* 1997; 336 (9): 597-604.  
3 Clark RH, et al. *N Engl J Med* 2000; 342 (7): 469-74.  
4 Finan NN, Barrington KJ. *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003.
- 

### COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO/DIE	COSTO*/24 ORE DI TERAPIA	COSTO*/96 ORE DI TERAPIA
Ossido di azoto	20 ppm	€ 2.716,00	€ 10.780,00

\*Prezzi da listino ditta giugno 2003 - sconto del 20% dopo la 1ª ora di terapia

---

# La disinfezione dello strumentario endoscopico

## Scelta di un prodotto alternativo alla glutaraldeide al 2% per la disinfezione dello strumentario endoscopico

Tra gli argomenti in discussione nella seduta della Commissione per il PTORV del 23 Settembre 2003 vi era la valutazione della possibilità di sostituire la glutaraldeide nella disinfezione dello strumentario endoscopico con altri disinfettanti meno irritanti. Tale richiesta di valutazione riflette l'esigenza degli operatori dei Servizi di Endoscopia di sostituire la glutaraldeide al 2% con un prodotto efficace ma più sicuro della sostanza attualmente in uso, gravata di effetto irritante sulle mucose e sensibilizzazione della cute.

La Commissione ha deciso di predisporre il seguente documento di sintesi della letteratura scientifica ad oggi disponibile sull'argomento valutata nel corso della seduta.

Gli endoscopi sono classificati in strumenti "critici" se impiegati su zone del corpo umano sterili, "semi-critici" se vengono a contatto con mucose integre. La procedura raccomandata nel primo caso è la sterilizzazione, nel secondo la sterilizzazione o la disinfezione di alto livello. La scelta della procedura più idonea dipenderà dalla criticità d'uso e dalle caratteristiche tecnico-strutturali dello strumento.

Per la disinfezione di alto livello, eseguita manualmente o, di preferenza, con macchine lavaendoscopi, viene abitualmente impiegata **glutaraldeide (GTA) al 2%** in soluzione alcalina (da attivare).

GTA è dotata di un ampio spettro di attività microbica e di eccellenti proprietà non corrosive nei confronti di metalli, gomma e fibre ottiche, è relativamente poco costosa ed è stabile per 14-28 giorni dopo l'attivazione. Sono stati pubblicati numerosi studi in relazione all'uso di questo disinfettante, che manifesta una azione battericida e virucida (<5 minuti), micobattericida (20-60 minuti) e sporocida (>3 ore). La sua azione sui micobatteri e sulle spore è comunque lenta (1).

Di contro, ha un effetto irritante sulle mucose respiratorie, di occhi e cute e un potenziale rischio mutagenico e cancerogeno a carico degli operatori sanitari addetti alla disinfezione (1,2).

Le principali misure da adottare nella manipolazione della glutaraldeide comprendono l'utilizzo di dispositivi di protezione individuale (DPI): sovracamici o grembiuli impermeabili, sovrascarpe, doppio paio di guanti monouso in lattice o guanti in gomma pesante, occhiali a mascherina con barriere laterali e superiori o barriera paraschizzi. Inoltre, le operazioni di travaso e diluizione andrebbero eseguite sotto cappa chimica o, in alternativa a questa, indossando una mascherina con filtro a carbone attivo.

Un problema ulteriore connesso all'uso di glutaraldeide è l'incremento significativo della resistenza alla

GTA impiegata alle concentrazioni usualmente raccomandate.

Una possibile alternativa alla GTA è rappresentata dall'**ortoftalaldeide (OPA)**, approvata dalla FDA nell'ottobre 1999 e in commercio in Italia in soluzione concentrata allo **0.55%**. Non si trovano in letteratura dati di efficacia comparativa GTA versus OPA. Da uno studio comparativo tra GTA e OPA, condotto al Policlinico San Matteo di Pavia, per valutare il rischio di esposizione ambientale per gli operatori sanitari, è emerso che OPA, essendo scarsamente aerodispersa, è priva di significative interazioni con gli operatori addetti (2).

Le linee guida dell'ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) riportano i vantaggi e gli svantaggi dell'ortoftalaldeide: essa presenta un elevato potere disinfettante (10 minuti a 20°C), un potere sterilizzante (10 minuti a 25°C), non emana fumi nocivi, non richiede attivazione ed è stabile ad un ampio range di pH (da 3 a 9). Tuttavia è irritante per gli occhi, macchia la pelle e le superfici ed è costosa. Ci sono inoltre pochi dati sui rischi derivanti da una esposizione prolungata.

Un'altra possibile alternativa alla GTA è costituita dalla soluzione contenente **0.08% acido peracetico + 1.0% perossido di idrogeno**, definita dalla FDA come sterilizzante chimico liquido indicato per l'uso su dispositivi medici semi-critici (3,4). In Italia è attualmente commercializzata solo la soluzione concentrata contenente acido peracetico, perossido di idrogeno, acido acetico.

Anche l'**acido peracetico singolarmente** è elencato fra i disinfettanti ad alto livello (3). Alla concentrazione **0.35%** ha una azione sporocida (10 minuti), micobattericida, virucida e battericida (<5 minuti), l'attività non è influenzata negativamente da materiale organico, non coagula o fissa i tessuti alle superfici e infine presenta

una scarsa tossicità ambientale. Presenta, però, alcuni svantaggi: è infatti irritante per la pelle, per gli occhi e per il tratto respiratorio (soprattutto le soluzioni concentrate), e presenta un forte odore di acido acetico, quindi potrebbe essere richiesta ventilazione. È un disinfettante costoso, può essere incompatibile con alcuni materiali ed è instabile, quindi una volta preparato deve essere sostituito ogni 24 ore (1).

Anche le linee guida dell'APIC (Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology) (4), elencano entrambe le alternative alla GTA tra gli agenti raccomandati per la disinfezione ad alto livello di endoscopi flessibili.

**In conclusione la Commissione, valutata la letteratura scientifica disponibile ad oggi sull'argomento, ha identificato nell'ortoftalaldeide (OPA) e nell'acido peracetico due possibili alternative alla glutaraldeide (il disinfettante attualmente più usato e per il quale esistono i maggiori dati di efficacia, pur con i limiti legati alla ben nota azione irritante sulle mucose).**

**Anche per questi due prodotti alternativi viene comunque riportato nella letteratura scientifica esaminata un potenziale effetto irritante per gli occhi o la pelle. Inoltre, relativamente ad OPA, ci sono pochi dati sui rischi derivanti da una esposizione prolungata e sulla sicurezza stessa dei livelli di esposizione.**

#### BIBLIOGRAFIA:

- 1 *Esgena (European Society of gastrointestinal endoscopy nurses and associates): Guidelines "Technical note on cleaning and disinfection"*.  
2 Marena C, et al. *G Ital Med Lav Ergon* 2003; 25:2, 131-36.

3 Rutala WA and Weber DJ. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20 (1): 69-76.

4 Alvarado CJ and Reichelderfer M. *Am J Infect Control* 2000; 28: 138-55.

#### COSTI COMPARATIVI A LITRO DI SOLUZIONE DISINFETTANTE

Glutaraldeide 2% 1 litro	€ 2,00
Ortoftalaldeide 0.55% 1 litro	€ 9,92
Acido peracetico 0.35% 1 litro	€ 8,00

# I cardioverter-defibrillatori impiantabili

Alla stesura dell'articolo ha collaborato il Dr. Zanotto del reparto di Cardiologia – Ospedale Civile Maggiore – Verona

I cardioverter defibrillatori impiantabili (ICD) sono dispositivi ad elevata tecnologia ed in forte espansione in grado di riconoscere e trattare gravi alterazioni del ritmo cardiaco potenzialmente mortali.

Negli ultimi anni sono stati condotti numerosi studi randomizzati che sembrano dimostrare la loro efficacia nel ridurre l'incidenza della morte cardiaca improvvisa in pazienti ad alto rischio per pregresso arresto cardiaco o per gravi aritmie ventricolari e nella prevenzione primaria in pazienti senza un passato di aritmie maligne.

Le società scientifiche internazionali hanno sentito l'esigenza di definire linee guida per identificare i pazienti che realmente beneficiano del trattamento.

I cardioverter defibrillatori impiantabili, come tutte le tecnologie emergenti, sono responsabili di un notevole incremento della spesa sanitaria: risulta quindi importante che ospedali e ASL definiscano al loro interno precise modalità e linee guida di comportamento ai fini della razionalizzazione della spesa.

## Morte cardiaca improvvisa

La morte cardiaca improvvisa, una delle più frequenti cause di morte nei paesi industrializzati responsabile di circa 350.000 decessi all'anno negli Usa e di 100.000 in Europa, consiste in una perdita improvvisa di coscienza con conseguente decesso dovuto a patologia cardiaca che si verifica entro un'ora dall'insorgenza dei primi sintomi (1,2).

Circa l'80% degli episodi di morte cardiaca improvvisa sono causati da tachiaritmie ventricolari maligne, quali la tachicardia ventricolare sostenuta (SVT) e la fibrillazione ventricolare (VF).

La prima è una sequenza di battiti veloci di origine ventricolare che dura più di 30 secondi o che determina rapidamente lipotimia e/o sincope, mentre la VF è una sequenza di contrazioni ventricolari molto veloci che provocano arresto cardiaco.

Gli interventi terapeutici per il trattamento delle aritmie, di tipo farmacologico o elettrico, mirano essenzialmente a ridurre frequenza e durata degli episodi aritmici e ad interromperli.

Tra gli antiaritmici, l'Amiodarone è il farmaco di prima scelta per ridurre la frequenza e la durata delle aritmie ventricolari a lungo termine, pur non essendo in grado di interrompere le aritmie ventricolari una volta che queste sono iniziate, e non essendo inoltre in grado di ridurre l'indice di mortalità nel tempo.

Il Cardioverter-Defibrillatore Impiantabile (ICD) è l'unico device in grado di riconoscere una tachiaritmia ventricolare maligna e di erogare automaticamente una terapia elettrica immediata in pazienti a rischio di morte cardiaca improvvisa.

La defibrillazione consiste nel far circolare all'interno del cuore una corrente continua, la cui intensità sia in grado di azzerare per un momento l'attività elettrica di tutto il tessuto cardiaco, ripristinando la normale conduzione (3).

I defibrillatori impiantabili, entrati nella pratica clinica dal 1980, sono piccoli dispositivi costituiti da un generatore impiantato sottocute e da uno o più elettrodi posizionati nelle camere cardiache, in grado di rilevare, interpretare e memorizzare l'attività elettrica intrinseca del cuore e, all'occorrenza, di erogare delle stimolazioni (terapia antibradicardica) o degli shock elettrici (terapia antitachicardica).

Il generatore è costituito da una batteria, la cui durata varia da 5 a 8 anni a seconda del modello e del numero di terapie erogate, e da un condensatore in grado di erogare shock ad alta tensione.

Gli ICD attualmente disponibili sono multiprogrammabili, dispongono di diverse modalità di stimolazione antibradicardica, di diverse configurazioni e algoritmi per il riconoscimento e classificazione delle aritmie, della possibilità di erogare diversi tipi di terapie in funzione dell'aritmia riconosciuta, di eseguire studi elettrofisiologici non invasivi e di memorizzare lunghi periodi di elettrocardiogrammi intracavitari.

Negli ultimi vent'anni l'evoluzione tecnologica ha reso possibile la graduale riduzione delle dimensioni del generatore permettendo l'impianto sottocute del defibrillatore nella parete toracica anteriore al di sotto della spalla sinistra (figura 1). Ciò ha consentito il passaggio da un approccio cardiocirurgico molto invasivo con sternotomia, ad un approccio chirurgico mini-invasivo, con inserimento dei cateteri attraverso il circolo venoso.

Attualmente, in base alle modalità di stimolazione, distinguiamo ICD monocamerale, bicamerale e biventricolare (ICD tricamerale).

I dispositivi **monocamerale**, i primi entrati in commercio ed ancora in uso, presentano un solo elettrodo impiantato nel ventricolo destro con funzioni di stimolazione e registrazione (pacing/sensing) dell'attività di una sola camera cardiaca.



Figura 1: posizionamento dell'ICD.

I **bicamerali** richiedono l'impianto di due elettrodi uno in atrio ed uno in ventricolo; permettono la stimolazione, l'analisi e la classificazione del ritmo sia ventricolare che atriale. La presenza di un elettrocattetero in atrio consente di classificare con più precisione i ritmi cardiaci e, in alcuni modelli, di interrompere anche alcune forme di tachicardia sopraventricolare, quali ad esempio il flutter atriale.

Nel 1995 sono stati prodotti i primi ICD **biventricolari** che riuniscono in un unico device un pacemaker-biventricolare con un defibrillatore.

La funzione di pacemaker biventricolare viene ottenuta attraverso l'inserimento di un elettrodo in seno coronarico che stimola il ventricolo sinistro. L'elettrodo posizionato in seno coronarico, in aggiunta ai 2 elettrodi standard presenti nell'atrio e ventricolo destri, permette la resincronizzazione atrio-ventricolare e tra ventricolo destro e ventricolo sinistro, ed il miglioramento della funzione contrattile del cuore. Questo tipo di terapia è indicata nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio.

## Le evidenze scientifiche

### *Quali sono i benefici*

Il trattamento con **ICD mono e bicamerali** è stato indagato e confrontato con la terapia farmacologica antiaritmica, principalmente con l'amiodarone, nella prevenzione secondaria, ovvero in pazienti con anamnesi positiva per pregresso arresto cardiaco o per aritmie ventricolari maligne, e nella prevenzione primaria, in pazienti considerati ad alto rischio di morte improvvisa che non hanno avuto un documentato evento clinico.

In una revisione sistematica di 8 studi multicentrici, randomizzati e controllati, pubblicata nel 2003 sono stati valutati gli effetti della terapia con ICD sulla mortalità tota-

le, end-point primario, e sugli indici di morte cardiaca improvvisa. La tabella 1 riporta le caratteristiche e i risultati degli studi inclusi nella review.

La review ha evidenziato che l'impianto di un ICD riduce significativamente la mortalità totale rispetto alla terapia farmacologica (RR 0.74, CI 95 %, 0.67-0.82) (figura 2).

Dall'analisi separata degli studi risulta che, nella prevenzione secondaria, l'uso degli ICD è associato ad una significativa riduzione della mortalità totale (di un terzo nei sopravvissuti ad arresto cardiaco).

Nella prevenzione primaria, i benefici dell'ICD sulla mortalità totale sono risultati strettamente legati al rischio di base per morte cardiaca improvvisa: nei pazienti ad alto rischio, che non hanno però ancora avuto un arresto (quali pazienti con patologia coronarica e grave disfunzione sistolica ventricolare sinistra), la riduzione della mortalità è risultata simile a quella ottenuta nella prevenzione secondaria; viceversa, non è stato evidenziato nessun impatto significativo sulla mortalità nei pazienti a basso rischio di morte cardiaca improvvisa (es. pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sx ma senza patologia coronarica o aritmia ventricolare inducibile).

La review ha, inoltre, evidenziato come l'uso di ICD determini una significativa riduzione del rischio relativo di morte cardiaca improvvisa (RR 0.43, CI 95%, 0.35-0.53), sia nella prevenzione primaria (RR 0.37, CI 95%, 0.27-0.50) che nella secondaria (RR 0.50, CI 95%, 0.38-0.66).

Non è stata evidenziata, invece, alcuna riduzione del rischio di morte non cardiaca (non aritmica) con l'uso dei defibrillatori impiantabili rispetto alla terapia farmacologica nei tre trial (7, 8, 11) che hanno valutato questo *outcome* (RR 0.91, CI 95%, 0.60-1.38)(4).

Per quanto riguarda gli ICD biventricolari, nel corso del 2003 sono stati pubblicati i risultati di alcuni studi randomizzati, in doppio cieco, condotti in pazienti con insufficienza cardiaca per valutare efficacia e sicurezza dei defibrillatori-cardioverter impiantabili biventricolari nella resincronizzazione cardiaca (CRT), (13,14).

Tuttavia per la scelta di endpoint primari "soft", quali la variazione dal baseline a 6 mesi della qualità della vita, della tolleranza all'esercizio (distanza percorsa in sei minuti), e per la durata dei follow up eccessivamente breve, tali studi non sono in grado di dimostrare alcuna differenza in termini di mortalità o morbilità.

Per valutare l'efficacia dell'uso preventivo di ICD biventricolari nel paziente con insufficienza cardiaca avanzata con severa disfunzione ventricolare sinistra o con cardiomiopatia non ischemica è stato condotto lo studio multicentrico controllato COMPANION, in cui 1520 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con la terapia medica ottimale da sola o combinata con un pacemaker biventricolare oppure con un defibrillatore biventricolare (17).

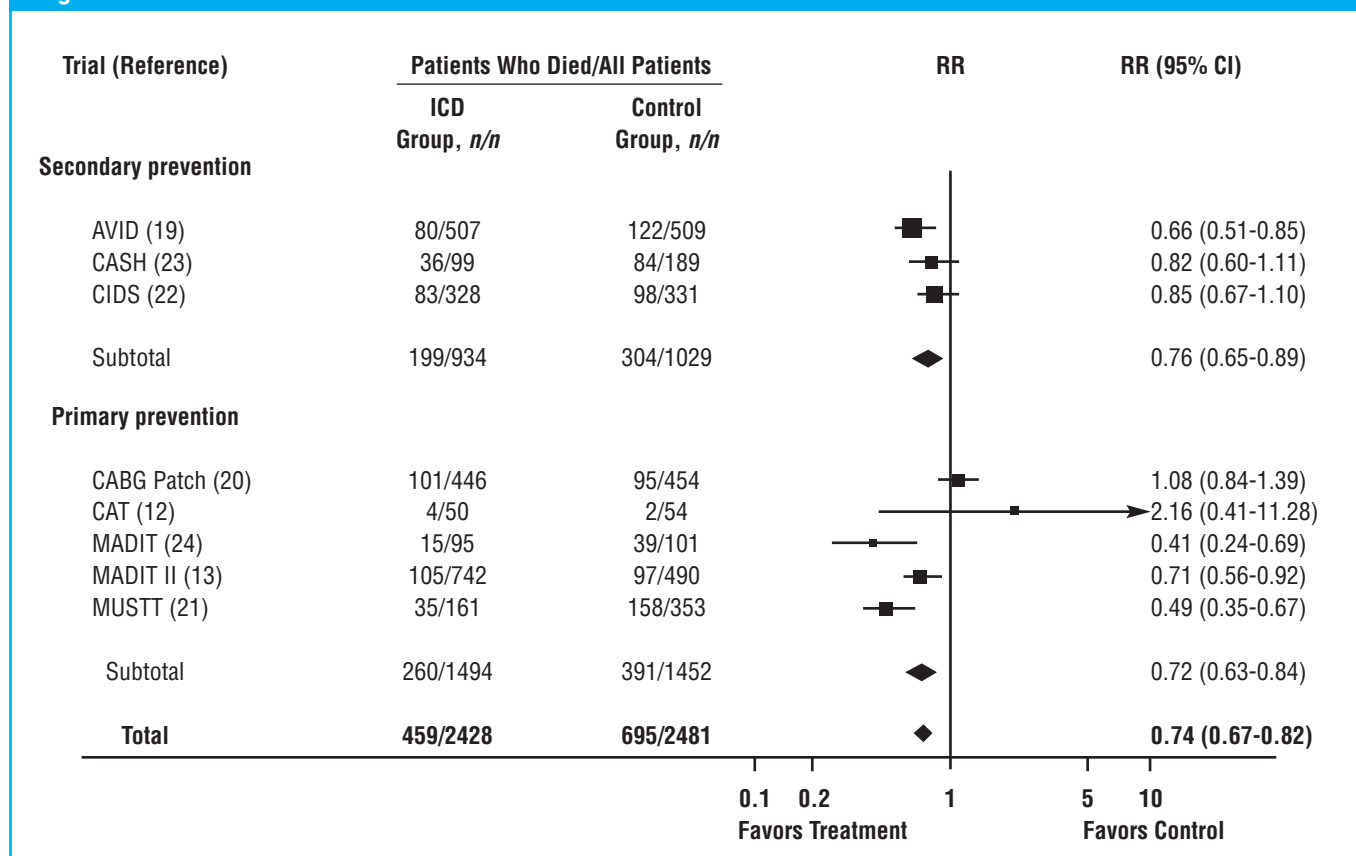
Rispetto ai pazienti trattati con la migliore terapia farmacologica disponibile la resincronizzazione cardiaca con

Tabella 1 - Caratteristiche e risultati degli studi inclusi nella review					
Studio	Pazienti/ Trattamento	Sintomatologia al base-line	End-point I	End-point II (quando specificato)	Durata media del follow-up (mesi)
<b>Prevenzione IIa</b>					
<i>AVID*</i> (5)	1016: 509 AAD e 507 ICD	VF documentata, VT sostenuta con sincope o con EF $\leq$ 40% e sintomi di compromissione emodinamica	Mortalità totale	Qualità di vita e rapporto costo/efficacia	18 $\pm$ 12
<i>CASH</i> (6)	288: 189 AAD e 99 ICD	Arresto cardiaco secondario a aritmia ventricolare documentata e sostenuta	Mortalità totale	Morte improvvisa, recidiva di arresto cardiaco	57 $\pm$ 34
<i>CIDS</i> (7)	659: 331 AAD e 328 con ICD	Documentata VF, VT sostenuta con sincope o con EF $\leq$ 35%, pazienti rianimati dopo arresto cardiaco extraospedaliero	Mortalità totale	Morte aritmica	36
<b>Prevenzione Ia</b>					
<i>MADIT*</i> (8)	196: 101 AAD e 95 ICD	Pregresso MI, classe NYHA I-III, VT non sostenuta asintomatica, EF $\leq$ 35%, VT inducibile non sopprimibile, 25-80 anni	Mortalità totale		27
<i>CABG Patch</i> (9)	900: 454 nessun trattamento e 446 con ICD	EF $\leq$ 35%, anormalità segnale ECG, intervento CABG, età <80 anni	Mortalità totale		32 $\pm$ 16
<i>MUSTT</i> (10)	704: 353 nessun trattamento e 351 trattati con terapia antiaritmica (190 AAD, 161 ICD)	Cardiopia coronarica, VT non sostenuta e asintomatica, EF $\leq$ 40%, età <80 anni	Arresto cardiaco o morte cardiaca improvvisa	Mortalità totale, mortalità cardiaca, VT spontanea sostenuta	39
<i>MADIT II*</i> (11)	1232: 490 trattati con terapia medica convenzionale e 742 con ICD	Pregresso MI, EF $\leq$ 30%	Mortalità totale		20
<i>CAT</i> (12)	104: 54 placebo e 50 ICD	IDC e EF $\leq$ 30%, classe NYHA II-III, età 18-70 anni	Mortalità totale	Mortalità cardiaca, trapianto di cuore, VT sostenuta, VT sintomatiche	66 $\pm$ 26

**ICD:** defibrillatore-cardioverter impiantabile; **AAD:** terapia farmacologica anti-aritmica (principalmente amiodarone; in alcuni studi è stato somministrato sotalolo, metoprololo, propafenone); **EF:** frazione di eiezione; **VT:** tachicardia ventricolare; **VF:** fibrillazione ventricolare; **MI:** infarto miocardico; **CABG:** bypass coronarico; **IDC:** cardiomiopia dilatativa idiopatica; **NYHA:** New York Heart Association.

\*gli studi AVID e MADIT e MADIT II sono stati interrotti precocemente, non appena è apparso evidente che la sopravvivenza nel gruppo dei pazienti trattati con ICD era nettamente superiore.

Figura 2 - Mortalità totale



Ezekowitz, J. A. et al. Ann Intern Med 2003; 138:445-452.

ICD biventricolare riduce la mortalità totale (end-point secondario) del 36% ( $p=0.003$ ), mentre la CRT con pacemaker biventricolare risulta ridotta del 24% anche se non in modo significativo ( $p=0.059$ ).

Tale risultato conferma l'efficacia della CRT con defibrillatore biventricolare nella disfunzione ventricolare sinistra complicata da scompenso cardiaco e con dimostrazione di asincronia ventricolare (indicazione di classe IIa e livello di evidenza B delle linee guida per l'impianto di pacemaker e defibrillatori ACC/AHA/NASPE 2002) (18).

#### **Ci sono rischi?**

La riduzione della dimensione dei defibrillatori impiantabili che rende possibile l'impianto transvenoso, evitando così un intervento traumatizzante di toracotomia, ha ridotto l'incidenza di complicanze chirurgiche.

La terapia con ICD può presentare comunque, anche se non di frequente, complicazioni acute correlate con la procedura e tardive.

Le complicanze chirurgiche sono simili, per tipologia e frequenza a quelle dovute all'impianto di un pacemaker.

L'infezione si verifica nel 1-2% dei casi dopo l'impianto e richiede un ulteriore intervento per rimuovere il device. Il malfunzionamento, rottura o dislocamento degli elettrocateri rappresenta un problema importante, in quanto comporta un irregolare funzionamento del sistema con mancato riconoscimento delle aritmie e/o mancata erogazione della terapia o, viceversa, shock inappropriato in assenza di aritmia (15).

L'impatto psicologico dei pazienti che subiscono un impianto risulta fortemente variabile. Nello studio AVID, ad esempio, i pazienti che hanno ricevuto uno shock, hanno riportato una riduzione delle loro capacità fisiche e mentali con un aumento dell'ansia (5).

Altri eventi avversi riportati negli studi sono complicazioni aritmiche (tachiaritmia ventricolare e fibrillazione atriale), sanguinamenti, ematomi e perforazione cardiaca durante l'introduzione dell'elettrocatero (5,6,8,12).

Sono state registrate anche complicanze polmonari: pleurite e polmonite, più frequenti dopo impianto toracotomico, pneumotorace ed embolia polmonare, complicazioni quasi esclusive dell'impianto transvenoso (5,6,8).

### Analisi dei costi

Negli ultimi anni la spesa sanitaria per cardioverter defibrillatori impiantabili risulta in costante aumento.

L'Azienda Ospedaliera di Verona nel corso del 2002 ha rilevato, per la classe ICD, un incremento della spesa del 46% rispetto all'anno precedente (da 675.562 € del 2001 a 988.990 € del 2002). Nel 2003 la spesa per questa classe di dispositivi è stata di 1.171.000 €, con un aumento del 18% rispetto al 2002.

È soprattutto il maggior uso di cardioverter biventricolari che incide e determina gli aumenti rilevati per tale classe di dispositivi.

In tabella 2 viene riportata in dettaglio l'analisi dei costi effettuata per quantificare la spesa sostenuta dall'Azienda Ospedaliera di Verona per la procedura di impianto ICD rispetto al rimborso della tariffa DRG della Regione Veneto.

La degenza media nel caso del paziente elettivo in prevenzione primaria è di sei giorni, mentre nel paziente con pregresso arresto cardiaco è di circa 3 settimane.

I costi attuali dei defibrillatori impiantabili (compresi i cateteri) variano a seconda dei modelli, dai 17.500 € per i mono-bicamerali ai 20.000 € per i nuovi biventricolari. L'impianto in anestesia locale in sala operatoria di emodinamica ha una durata di circa 1 o 2,5 ore a seconda del tipo di ICD impiantato.

Per calcolare la perdita o l'utile effettivo per procedura, al rimborso del DRG sono stati sottratti i costi definiti per le due tipologie di pazienti, che comprendono i costi del ricovero, dell'ICD impiantato, del personale e dei materiali di sala necessari.

L'impianto di un ICD biventricolare nel paziente con pregresso arresto cardiaco comporta una perdita di 1.253 Euro.

**Tabella 2: Analisi dei costi**

DRG/ TARIFFA	COSTI PER GIORNATE DI DEGENZA	COSTO DISPOSITIVO (ICD*+ cateteri)	SALA OPERATORIA durata COSTI §	TOTALE COSTI	AVANZO/ DISAVANZO
<b>104</b> impianto o sostituzione totale ICD con Sef*  € 32.552	<b>PAZIENTE ELETTIVO</b> (6 giorni degenza) € 3.768	<b>biventricolare</b> € 20.000	<b>2.5 ore € 617</b>	<b>€ 24.385</b>	<b>+ € 8.167</b>
		<b>mono-bicamerale</b> € 17.500	<b>1 ora € 328</b>	<b>€ 21.596</b>	<b>+ € 10.956</b>
	<b>PAZIENTE CON ARRESTO CARDIACO</b> (21 giorni degenza) € 13.188	<b>biventricolare</b> € 20.000	<b>2.5 ore € 617</b>	<b>€ 33.805</b>	<b>- € 1.253</b>
		<b>mono-bicamerale</b> € 17.500	<b>1 ora € 328</b>	<b>€ 31.016</b>	<b>+ € 1.536</b>

\* Sef: studio elettrofisiologico; ICD: defibrillatore-cardioverter impiantabile

§ I costi di sala comprendono: il personale (cardiologo, infermiere e tecnico radiologo), i materiali sanitari usati della sala emodinamica (dati forniti dal Controllo di Gestione dell'Azienda Ospedaliera di Verona).

### Lo sviluppo di linee guida

Sulla base delle evidenze scientifiche, negli ultimi anni, si è verificato un ampliamento delle indicazioni all'impianto ed è nata l'esigenza di sviluppare linee-guida per l'utilizzo corretto di questi device.

L'American College of Cardiology e l'American Heart Association con l'equipe del North American Society of Pacing and Electrophysiology (ACC/AHA/NASPE) ha steso le linee-guida per l'impianto dell'ICD, definendo l'importanza di ciascuna raccomandazione sulla base delle evidenze scientifiche disponibili (tabella 3).

In classe I vengono inserite tutte le condizioni relative alla prevenzione secondaria: arresto cardiaco dovuto a tachicardia o fibrillazione ventricolari; tachicardia ventricolare, specialmente associata a disordine strutturale cardiaco; sincope ad eziologia indeterminata con VT sostenuta o VF inducibile, quando la terapia farmacologia

è inefficace, non tollerata o controindicata.

Per quanto riguarda la prevenzione primaria, il livello di evidenza maggiore è riservato alla tachicardia non-sostenuta in pazienti con coronaropatia, pregresso infarto del miocardio, disfunzione ventricolare sinistra, tachiaritmie inducibili, non controllabili con farmaci antiaritmici. La tabella 4 riporta per intero le raccomandazioni/controindicazioni con i rispettivi livelli di evidenza (16).

Anche il National Institute for Clinical Excellence (NICE), con sede a Londra, ha codificato delle linee-guida per l'uso di ICD: le indicazioni di prevenzione primaria riguardano pazienti senza un passato di aritmie maligne (VF, VT, o arresto cardiaco), ma ad alto rischio, mentre le indicazioni di prevenzione secondaria riguardano pazienti sopravvissuti ad arresto cardiaco o pazienti con un ricorrente ritmo instabile a rischio di ulteriori aritmie maligne (2).

**Tabella 3 - Classificazione delle evidenze secondo l'ACC/AHA**

Classe	
I	Condizioni per le quali c'è evidenza e/o un generale accordo che la procedura o il trattamento sia utile ed efficace.
II	Condizioni per le quali ci sono prove contraddittorie e/o una divergenza di opinioni sulla utilità/efficacia della procedura o trattamento: <i>Ila</i> : la maggior parte delle evidenze/opinioni è a favore dell'utilità/efficacia; <i>Ilb</i> : la maggior parte delle evidenze/opinioni non è a favore dell'utilità/efficacia.
III	Condizioni per le quali c'è evidenza e/o un generale accordo che la procedura o il trattamento non sia utile ed efficace e, in alcuni casi, possa essere dannoso.
Livello di evidenza - Fonte di evidenza	
A:	Dati derivati da molteplici studi clinici randomizzati
B:	Dati derivati da un singolo studio randomizzato o da studi clinici non randomizzati
C:	Opinione degli esperti

**Tabella 4: Linee guida per l'impianto di Defibrillatori Cardioverter Impiantabili (ACC/AHA/NASPE)**

CLASSE	CONDIZIONI
Prevenzione Secondaria	
I	Arresto cardiaco dovuto a VF o VT ( <i>livello di evidenza A</i> ) VT spontanea sostenuta associata a disordine strutturale cardiaco ( <i>livello di evidenza B</i> ) Sincope ad eziologia indeterminata con VT sostenuta clinicamente rilevante, emodinamicamente significativa o VF inducibile in corso di esami elettrofisiologici, quando la terapia farmacologica è inefficace, non tollerata o controindicata ( <i>livello di evidenza B</i> ) VT spontanea sostenuta non associata a disordine strutturale cardiaco e non sensibile ad altri trattamenti ( <i>livello di evidenza C</i> )
Prevenzione Primaria	
I	VT non-sostenuta in pazienti con coronaropatia, pregresso MI, disfunzione LV, VF inducibile o VT sostenuta in corso di esame elettrofisiologico, non controllabili con farmaci antiaritmici di classe I ( <i>livello di evidenza A</i> )
Ila	Pazienti con EF ventricolare $\leq 30\%$ , ad almeno 1 mese da un MI e 3 mesi da un CABG ( <i>livello di evidenza B</i> )
Ilb	Condizioni familiari o ereditarie ad elevato rischio di VT maligne, come la sindrome del QT lungo o la cardiomiopatia ipertrofica ( <i>livello di evidenza B</i> ) Sincope di origine inspiegata o familiarità con inspiegata morte cardiaca improvvisa associata a blocco branca dx del fascio di His, tipico o atipico, e elevazione del segmento ST (S.Brugada)( <i>livello di evidenza C</i> )
Controindicazioni	
III	Sincope ad eziologia indeterminata in assenza di disordine strutturale cardiaco e VT inducibile VT o VF continue VT o VF trattabili chirurgicamente o reversibili Disturbi psichiatrici potenzialmente aggravabili dall'impianto del device o che possono precludere la possibilità di un follow-up sistematico Malattie terminali con aspettativa di vita <6 mesi Pazienti in classe IV NYHA con scompenso cardiaco congestizio refrattario ai farmaci e non candidati a trapianto cardiaco Pazienti coronaropatici con disfunzione LV e durata del QRS prolungata in assenza di VT sostenuta spontanea o inducibile o VT non sostenuta che devono essere sottoposti a CABG

VT: tachicardia ventricolare, VF: fibrillazione ventricolare, MI: infarto miocardico, LV: ventricolo sx, EF: frazione di eiezione, CABG: bypass coronarico, NYHA: New York Heart Association.

**Conclusioni**

Numerosi sono gli studi clinici che documentano quanto il Cardioverter-Defibrillatore Impiantabile rappresenti un sistema efficace per l'interruzione delle aritmie ventricolari maligne e per ridurre l'incidenza di morte cardiaca su base aritmica con un significativo aumento della sopravvivenza rispetto alla terapia farmacologica, nella prevenzione secondaria e nella prevenzione primaria in pazienti ad alto rischio.

L'indicazione all'impianto di un ICD, comunque, deve essere sempre ponderata in relazione alla patologia e alle con-

dizioni cardiache di base. È necessario valutare e conoscere la frazione d'eiezione, che misura l'efficacia del pompaggio da parte del cuore (in un cuore normale è superiore al 50%). Un livello di EF ventricolare sinistra inferiore o pari a 30% è indicativo di una funzionalità compromessa e pone i pazienti sopravvissuti ad infarto in una condizione a maggiore rischio di morte cardiaca improvvisa.

Si rendono comunque necessari ulteriori studi di costo-efficacia per determinare e valutare l'impatto economico della terapia con ICD e la qualità di vita nei diversi sottogruppi di pazienti.

**BIBLIOGRAFIA:**

- 1 Adornato E. *Il Cardioverter defibrillatore impiantabile. Tecnologia e clinica*. Edizioni Luigi Pozzi, 2000.
- 2 [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk). Guidance on the use of implantable cardioverter defibrillators for arrhythmias.
- 3 Gabrielli L. *Elettrostimolazione cardiaca*. Volume II. Edizione Grafiche Manfredi, 2003
- 4 Ezekowitz JA et al. *Annals of Internal Medicine* 2003; 138:445-452.
- 5 The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337:1576-83.
- 6 Kuck KH et al. *Circulation* 2000; 102:748-54.
- 7 Connolly SJ et al. *Circulation* 2000; 101:1297-302.
- 8 Moss AJ et al. *N. Engl J Med* 1996; 335:1933-40.
- 9 Bigger JT et al. *N Engl J Med* 1997; 337:1569-75.
- 10 Buxton AE et al. *N Engl J Med* 1999; 341:1882-90.
- 11 Moss AJ et al. *N Engl J Med* 2002; 346:877-83.
- 12 Bansch D et al. *Circulation* 2002; 105:1453-8.
- 13 Young JB et al. *Jama* 2003; 289:2685-2694.
- 14 Higgins SL et al. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1454-9.
- 15 DiMarco JP et al. *N Engl J Med* 2003; 349:1836-47.
- 16 <http://www.acc.org/clinical/guidelines/pacemaker/pacemaker.pdf>.
- 17 Bristow MR, et al. *N Engl J Med* 2004; 350:2140-50.
- 18 <http://www.acc.org/2003ann%5Fmeeting/pdfs/ssn%5Ftues.pdf> (accesso il 27/04/04) American College of Cardiology 52<sup>nd</sup> Annual Scientific Session.

# Prodotti me-too: amici o nemici?

**Nuove molecole o dispositivi medici con caratteristiche analoghe ad altri già sul mercato, i cosiddetti prodotti me-too, rappresentano un elemento di potenziale confusione per clinici e pazienti ed un discutibile utilizzo di risorse umane ed economiche nell'ambito della ricerca, ma anche una fonte di potenziali elevati risparmi, non sempre adeguatamente sfruttati, per "terzo pagante" e pazienti.**

Questa la tesi di fondo di un editoriale apparso su un recente numero del prestigioso *New England Journal of Medicine* (1).

L'ingresso sul mercato di un farmaco o di un dispositivo medico dal meccanismo d'azione innovativo può aprire nuovi orizzonti alla terapia di patologie ad elevata incidenza e morbilità.

Questi "capostipiti" sono peraltro sempre seguiti da una miriade di analoghi, dotati di caratteristiche generalmente del tutto sovrapponibili al progenitore o di vantaggi solo marginali. Gli ACE inibitori, gli inibitori della pompa protonica, gli SSRI, i FANS e di recente gli antagonisti dell'angiotensina II e gli stent eluenti farmaci rappresentano soltanto un limitato esempio di quanto popolose possano essere queste "famiglie".

Sfortunatamente, i vantaggi apportati dai prodotti me-too, come affermato con forza proprio da un autorevole esponente del mondo scientifico italiano (2) e riportato da riviste internazionali (3), sono soltanto raramente di qualche significato clinico, con l'aggravante che gli studi di registrazione sono spesso condotti per dimostrare non una superiorità, ma una non inferiorità rispetto al capostipite e spesso relativamente ad end point surrogati. Le campagne informative e di marketing su tali prodotti, forse proprio perché essi non sono in grado di vantare differenze significative rispetto ai consimili, risultano invece particolarmente aggressive e dispendiose.

Tutto ciò rende i prodotti me-too "nemici" della ricerca: le risorse impiegate per lo sviluppo e la promozione di queste molecole potrebbero essere più utilmente utilizzate per lo sviluppo di prodotti innovativi, utili nella terapia di patologie "orfane".

Rilievi indiscutibili, sottolinea l'autore, ma c'è anche un rovescio della medaglia: i prodotti "me too" si trovano in una posizione svantaggiata rispetto al capostipite della medesima classe, proponendosi su un mercato già occupato. E poiché il valore di un certo presidio, sia esso un farmaco o un dispositivo medico, è determinato dal rapporto tra beneficio apportato e costo, i prodotti di nuova introduzione, per poter conquistare posizioni di mercato significative, devono poter dimostrare di possedere qualche vantaggio. Se ciò non avviene in termini di efficacia, perché la nuova molecola è del tutto simile alle vecchie o la tecnologia di produzione di un dispositivo ha raggiunto ormai l'eccellenza, l'unica strada per poter vantare un

plus valore è quella di competere sul prezzo. Negli USA, dove la determinazione del prezzo è libera, questo meccanismo è stato ben compreso dai produttori: una terapia mensile con statine, ACE inibitori, inibitori della pompa protonica e antagonisti dell'angiotensina II può costare dal 20% al 70% in meno se, invece della molecola capostipite, si utilizza quella di più recente immissione in commercio. In pratica, viene premiato il rischio di utilizzare un prodotto più recente, spesso meno studiato e utilizzato da un minor numero di pazienti.

La guerra dei prezzi, peraltro, non ha indotto le Ditte dei prodotti primi arrivati sul mercato a ridurre significativamente i prezzi, poiché esse contano sulla resistenza di medici e pazienti a shiftare ad una terapia diversa rispetto ad una già iniziata, funzionante, ben nota, supportata da evidenza scientifica e sui maggiori profitti comunque ottenibili nel vendere a prezzi più elevati anche se ad un numero limitato di pazienti.

Il concetto espresso si presta ad una serie di considerazioni. La presenza sul mercato di un solo rappresentante di una categoria di farmaci o dispositivi ad impatto significativo sull'evoluzione di una malattia crea indubbiamente una situazione monopolistica di sfavorevole impatto sulla spesa sanitaria, poiché il produttore detiene un'esclusiva e conduce di fatto il gioco. In questo senso la presenza di più entità nella stessa classe è da considerarsi desiderabile. Per esempio, nell'ambito della revisione operata dalla CUF nel 2003 secondo il criterio delle categorie farmacologiche omogenee, la presenza sul mercato di più farmaci simili ha rappresentato un elemento importante per l'abbattimento del prezzo di rimborso in alcune classi (Tabella 1). Prodotti come i dispositivi medici mostrano anche in Italia molto chiaramente il meccanismo della concorrenza dei prezzi: lo stent medicato con paclitaxel, apparso sul mercato successivamente a quello con sirolimus, costa infatti circa il 17% in meno.

Peraltro, per un nuovo principio attivo o dispositivo medico analogo ad altri esistenti, ma dotato di studi verso placebo o di non inferiorità verso comparators attivi, un prezzo più basso appare, più che un elemento di concorrenza, un prerequisito.

Soltanto dopo che studi comparativi ben disegnati e condotti abbiano dimostrato efficacia e tollerabilità almeno sovrapponibili rispetto agli originatori si potrà parlare di reale concorrenza tra prodotti diversi.

Anche i generici, infine, costituiscono un fenomeno me-too, atipico, ma senz'altro positivo, poiché la produzione della medesima molecola da parte di più attori induce la creazione di una concorrenza interna con conseguente diminuzione dei prezzi.

In conclusione: molte opzioni terapeutiche simili possono essere elemento di confusione e precludere l'impegno di risorse per la ricerca di farmaci innovativi, ma la presenza di più prodotti può essere un elemento importante per calmierare i prezzi.

È da ricordare che nuovi prodotti di una stessa classe terapeutica non hanno necessariamente un profilo di

efficacia e tollerabilità sovrapponibile a quelli da tempo adoperati nella pratica clinica anche se ne condividono il meccanismo d'azione: fino a che studi comparativi con il gold standard non ne abbiano dimostrato almeno la non inferiorità, un prezzo inferiore rappresenta non un elemento di stimolo alla concorrenza, ma un atto dovuto.

<b>Farmaci me-too, anno di commercializzazione in Italia e costi*</b>			
<b>CATEGORIA</b>			
<b>ACE inibitori</b>	<b>Anno di commercializzazione</b>	<b>Costo/dose/die ante manovra (€)</b>	<b>Costo/dose/die post manovra (€)</b>
Captopril <sup>^</sup>	1981	0,41	0,30
Enalapril	1985	0,45	Livello di rimborso dose/die SSN = 0,47
Lisinopril	1989	0,47	
Quinapril	1989	0,59	
Ramipril	1990	0,41	
Benazepril	1991	0,51	
Perindopril	1992	0,87	
Cilazapril	1992	0,45	
Fosinopril	1992	0,69	
Delapril	1995	0,61	
Trandolapril	1996	0,73	
Moexipril	1997	0,75	
Spirapril	1999	0,65	
Zofenopril	2000	0,78	
<b>Cefalosporine</b>	<b>Anno di commercializzazione</b>		
Ceftriaxone	1984	14,38	Livello di rimborso dose/die SSN = 16,54
Ceftizoxima	1984	15,90	
Ceftazidima	1984	28,23	
Cefodizima	1993	26,30	
Cefepime	1995	24,14	
<b>Inibitori della pompa protonica</b>	<b>Anno di commercializzazione</b>		
Omeprazolo	1990	2,24	Livello di rimborso dose/die SSN = 1,93
Lansoprazolo	1994	2,18	
Pantoprazolo	1996	1,91	
Rabeprazolo	1999	1,68	
Esomeprazolo	2002	Non in commercio	

\*Dati tratti dall'Informatore Farmaceutico 2004, da banca dati Farmadati aprile 2004 e dal Prontuario Farmaceutico Nazionale 2003

<sup>^</sup>Farmaco non inserito nell'ambito delle categorie omogenee

#### **BIBLIOGRAFIA:**

- 1 Lee TH. *N Engl J Med* 2004; 350 (3): 211-212.
- 2 Garattini S. *J Nephrol* 1997; 10 (6): 283-294.
- 3 Kessler DA. *N Engl J Med* 1994; 331 (20):1350-1353.

# TERAPIA DELL'IPERTENSIONE POLMONARE CON BOSENTAN

Data di inizio della terapia \_\_\_\_\_

Terapie concomitanti \_\_\_\_\_

## CRITERI DI AMMISSIONE (Per essere ammesso al trattamento con bosentan il paziente deve soddisfare tutti i tre criteri)

### 1) Diagnosi di

- ipertensione arteriosa polmonare primitiva oppure
- ipertensione arteriosa polmonare secondaria a sclerodermia (senza pneumopatia interstiziale significativa)

### 2) Classe funzionale NYHA

- III
- IV

### 3) Valori di pressione nel circolo polmonare

Pressione sistolica in ventricolo dx:

- > 40 mm Hg al cateterismo cardiaco oppure
- > 45 mm Hg all'eco-Doppler cardiaco e/o

Pressione media in arteria polmonare:

- > 25 mm Hg al cateterismo cardiaco
- > 30 mm Hg all'eco-Doppler cardiaco

## CRITERI DI ESCLUSIONE

- ipersensibilità al farmaco o agli eccipienti
- gravidanza
- donne in età fertile che non usano metodi contraccettivi affidabili
- epatopatia severa (classe B o C di Child-Pugh)
- valori basali di AST e/o ALT > 3 volte il limite superiore della norma)
- terapie concomitanti (ciclosporina, glibenclamide)

## PROTOCOLLO TERAPEUTICO

**Nel primo mese:** TRACLEER (bosentan) 1x2 cpr/die da 62,5 mg

**Dal secondo mese:** TRACLEER (bosentan) 1x2 cpr/die da 125 mg

## TESTS DI VALUTAZIONE (da effettuarsi prima di iniziare il bosentan e nel follow-up)

Test del cammino (6 min-walk test) eseguito in aria ambiente o con O<sub>2</sub>, con misurazione della saturazione di O<sub>2</sub> prima e al termine del test, **ogni 3 mesi;**

→ Prima del trattamento: \_\_\_\_\_  
 in aria ambiente     con O<sub>2</sub>  
Saturazione O<sub>2</sub> prima \_\_\_\_\_  
Saturazione O<sub>2</sub> al termine \_\_\_\_\_

→ Follow up a 3 mesi: \_\_\_\_\_  
 in aria ambiente     con O<sub>2</sub>  
Saturazione O<sub>2</sub> prima \_\_\_\_\_  
Saturazione O<sub>2</sub> al termine \_\_\_\_\_

→ Follow up a 6 mesi: \_\_\_\_\_  
 in aria ambiente     con O<sub>2</sub>  
Saturazione O<sub>2</sub> prima \_\_\_\_\_  
Saturazione O<sub>2</sub> al termine \_\_\_\_\_

→ Follow up a 9 mesi: \_\_\_\_\_  
 in aria ambiente     con O<sub>2</sub>  
Saturazione O<sub>2</sub> prima \_\_\_\_\_  
Saturazione O<sub>2</sub> al termine \_\_\_\_\_

→ Follow up a 12 mesi: \_\_\_\_\_  
 in aria ambiente     con O<sub>2</sub>  
Saturazione O<sub>2</sub> prima \_\_\_\_\_  
Saturazione O<sub>2</sub> al termine \_\_\_\_\_

### Spirometria con diffusione del CO ogni 3 mesi;

→ Prima del trattamento: \_\_\_\_\_  
→ Follow up a 3 mesi: \_\_\_\_\_  
→ Follow up a 6 mesi: \_\_\_\_\_

→ Follow up a 9 mesi: \_\_\_\_\_  
→ Follow up a 12 mesi: \_\_\_\_\_

### Classe funzionale NYHA ogni 3 mesi;

→ Prima del trattamento: \_\_\_\_\_  
→ Follow up a 3 mesi: \_\_\_\_\_  
→ Follow up a 6 mesi: \_\_\_\_\_

→ Follow up a 9 mesi: \_\_\_\_\_  
→ Follow up a 12 mesi: \_\_\_\_\_

### Misurazione della pressione polmonare all'eco-Doppler cardiaco o al cateterismo ogni 6 mesi;

→ Prima del trattamento: \_\_\_\_\_  
→ Follow up a 6 mesi: \_\_\_\_\_

→ Follow up a 12 mesi: \_\_\_\_\_

## FARMACOVIGILANZA

1) prelievo ematico per il dosaggio di AST, ALT ed emocromo con piastrine ogni due settimane nei primi due mesi di terapia e successivamente ogni mese:

- **sospensione di TRACLEER** in caso di AST e/o ALT >5 volte il limite superiore della norma oppure in caso di anemia severa (riduzione di Hb >3 g/dl rispetto al controllo precedente);
- **riduzione della dose di TRACLEER** a 62,5 mg/2die in caso di AST e/o ALT >3 e <5 volte il limite superiore della norma oppure in caso di anemia moderata (riduzione di Hb >1g e <3g/dl rispetto al controllo precedente);

2) visite ambulatoriali almeno trimestrali per monitorare gli effetti del

farmaco sul piano clinico e strumentale e per cogliere eventuali eventi clinici avversi;

- **sospensione di TRACLEER** in caso di riduzione superiore al 10% della distanza percorsa al 6min-walk test, eseguito in aria ambiente o con O<sub>2</sub>, con misurazione della saturazione di O<sub>2</sub> prima e al termine del test, oppure in presenza di eventi clinici avversi di rilevante importanza.

### NOTE

Il farmaco viene consegnato al paziente dalle Aziende Ospedaliere o dalle Unità Operative di Ospedali autorizzati dalla Regione Veneto e viene assunto per os a domicilio.

Si raccomanda di inserire i dati dei pazienti trattati nel file europeo www.TRAX-PMS.com che l'Azienda Farmaceutica produttrice ha creato su sollecitazione dell'EMEA. Il file va aggiornato mensilmente.

## SCHEDA INSULINA GLARGINE (LANTUS®)

### BAMBINO

**Indicazioni in età pediatrica:**

Diabetici tipo 1, di età >6 anni, in cattivo compenso con la terapia insulinica tradizionale intensiva (3-4 iniezioni).

**Avvertenze:** la Lantus non deve essere diluita o miscelata con altre insuline o soluzioni

**SCHEDA INIZIO TRATTAMENTO:**

Paziente: Nome..... Cognome..... Età.....

Tessera sanitaria.....

Data di Nascita.....

BMI..... Sesso: M  F  HbA1c.....

Terapia insulinica in atto..... Dosi.....

Terapia insulinica prescritta..... Dosi.....

Motivazioni della prescrizione.....

Schema del controllo glicemico domiciliare consigliato:.....

**SCHEDA CONTROLLO:**

Paziente: Nome..... Cognome..... Età.....

Tessera sanitaria.....

Data di Nascita.....

BMI..... Sesso: M  F  HbA1c.....

Terapia insulinica in atto..... Dosi.....

Terapia insulinica prescritta..... Dosi.....

Schema del controllo glicemico eseguito:.....

Crisi ipoglicemiche “Notturne” (h24-8): N°/sett.....

- Valori glicemici.....

- Sintomi.....

Crisi ipoglicemiche “Diurne” (h8-24): N°/sett.....

- Valori glicemici.....

- Sintomi.....

Crisi ipoglicemiche “inavvertite”: N°/mese.....

- Valori glicemici.....

Dolore nella sede dell’iniezione Sì  No

Lipodistrofia: Sì  No ; Reazioni cutanee nel sito d’iniezione Sì  No  Quali?.....

Reazioni allergiche Sì  No

# SCHEDA INSULINA GLARGINE (LANTUS®)

## ADULTO

### Indicazioni nell'adulto:

1. Diabetici tipo 1 in cattivo compenso con la terapia insulinica tradizionale intensiva (3-4 iniezioni)
2. Diabetici tipo 2 in terapia insulinica:
  - in cui si verificano episodi ripetuti sintomatici di ipoglicemia notturna
  - che non siano in grado di provvedere in modo autonomo alla autosomministrazione di più dosi di insulina
  - che seguono schemi di terapia intensiva

### SCHEDA INIZIO TRATTAMENTO:

Paziente: Nome..... Cognome..... Età.....  
 Tessera sanitaria.....  
 Data di Nascita.....  
 BMI..... Sesso: M  F   
 Tipo di diabete: 1  2   
 Terapia in atto..... HbA1c.....  
 Terapia prescritta.....  
 Motivazioni della prescrizione.....  
 Schema dell'autocontrollo domiciliare consigliato:.....

### SCHEDA CONTROLLO: BIMESTRALE (diabete tipo 1) QUADRIMESTRALE (diabete tipo 2)

Paziente: Nome..... Cognome..... Età.....  
 Tessera sanitaria.....  
 Data di Nascita.....  
 BMI..... Sesso: M  F   
 Tipo di diabete: 1  2  HbA1c.....  
 Terapia in atto.....

Schema dell'autocontrollo eseguito:.....

Crisi ipoglicemiche "Notturme" (h24-8): N°/sett.....

- Valori glicemici.....

- Sintomi.....

Crisi ipoglicemiche "Diurne" (h8-24): N°/sett.....

- Valori glicemici.....

- Sintomi.....

Crisi ipoglicemiche "inavvertite": N°/mese.....

- Valori glicemici.....

Dolore nella sede dell'iniezione Sì  No

Lipodistrofia: Sì  No

## CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DEL FARMACO BOSENTAN

ULSS 2	FELTRE	U.O. di Cardiologia, U.O. di Pneumologia
ULSS 3	BASSANO DEL GRAPPA ASIAGO	Medicina, Pneumologia, Cardiologia Medicina
ULSS 4	SCHIO THIENE	U.O. di Medicina U.O. di Medicina, U.O. di Cardiologia
ULSS 6	VICENZA NOVENTA VICENTINA	U.O. di Cardiologia, U.O. di Medicina II U.O. di Medicina generale
ULSS 7	CONEGLIANO VITTORIO VENETO	Medicina generale Medicina generale, Pneumologia
ULSS 9	TREVISO	U.O. di Medicina I, U.O. di Cardiologia
ULSS 10	SAN DONÀ DI PIAVE	U.O. di Cardiologia
ULSS 12	VENEZIA MESTRE	U.O. di Cardiologia, U.O. di Medicina generale, U.O. di Pneumologia U.O. di Cardiologia, U.O. di Medicina generale, U.O. di Pneumologia - Policlinico San Marco: U.O. di Medicina generale
ULSS 13	MIRANO DOLO	Cardiologia, Cardiocirurgia, Medicina Cardiologia, Pneumologia
ULSS 14	CHIOGGIA PIOVE DI SACCO	U.O. di Cardiologia U.O. di Cardiologia
ULSS 15	CAMPOSAMPIERO CITTADELLA	U.O. di Cardiologia U.O. di Cardiologia, U.O. di Pneumologia
ULSS 18	ROVIGO	U.O. di Cardiologia
ULSS 19	ADRIA	U.O. di Medicina
ULSS 20	VERONA MARZANA	U.O. di Cardiologia, U.O. di Medicina U.O. di Pneumotisiologia
ULSS 21	LEGNAGO	U.O. di Pneumologia, U.O. di Medicina
ULSS 22	BUSSOLENGO NEGRAR	Osp .Sacro Cuore: U.O. di Cardiologia, U.O. di Medicina
AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA		Clinica Pediatrica, Reumatologia, Cardiologia, U.O. di Fisiopatologia respiratoria
AZIENDA OSPEDALIERA DI VERONA		Ospedale Policlinico: U.O. di Medicina interna B e D Ospedale civile maggiore: U.O. di Pneumologia, U.O. Clinicizzata di Cardiologia

## CENTRI AUTORIZZATI ALLA DIAGNOSI E PIANO TERAPEUTICO PER IL FARMACO LANTUS®

ULSS n. 1	BELLUNO PIEVE DI CADORE AGORDO	U.O. Centro Antidiabetico, Pediatria U.O. di Diabetologia Ambulatorio di Diabetologia
ULSS n. 2	FELTRE	Geriatría – Centro antidiabetico per la popolazione adulta, Pediatria per i pazienti pediatrici
ULSS n. 3	BASSANO DEL GRAPPA	Centro Antidiabetico
ULSS n. 4	THIENE	U.O. semplice di Diabetologia
ULSS n. 5	MONTECCHIO	Struttura semplice di Diabetologia e Endocrinologia
ULSS n. 6	VICENZA	U.O. di Endocrinologia, Malattie metaboliche e Servizio di Diabetologia, con articolazione presso il presidio ospedaliero di Noventa Vicentina; U.O. di Pediatria con attività di Diabetologia Pediatrica Casa di Cura Villa Berica Servizio di diabetologia
ULSS n. 7	CONEGLIANO:	Presidio ospedaliero Centro antidiabetico aggregato alla U.O. di Medicina generale (con attività sia presso l'Ospedale di Conegliano sia presso l'Ospedale di Vittorio V.to) Ospedale De Gironcoli U.O. di endocrinologia
ULSS n. 8	CASTELFRANCO MONTEBELLUNA	Centro Antidiabetico Centro Antidiabetico
ULSS n. 9	TREVISO	Centro Antidiabetico
ULSS n. 10	SAN DONÀ DI PIAVE JESOLO PORTOGRUARO	Centro Antidiabetico Centro Antidiabetico Centro Antidiabetico
ULSS n. 12	MESTRE VENEZIA	Centro Diabetologico - Endocrinologia U.O. di Medicina
ULSS n. 13	DOLO MIRANO	Centro Diabetologico aggregato alla U.O.A. Medicina Centro Diabetologico aggregato alla U.O.A. Medicina
ULSS n. 14	CHIOGGIA PIOVE DI SACCO	Centro Antidiabetico Ambulatorio di Diabetologia annesso al Dipartimento medico
ULSS n. 15	CAMPOSAMPIERO CITTADELLA	Centro Diabetologico afferente alla U.O. di Medicina Centro Diabetologico afferente alla U.O. di Medicina
ULSS n. 16	PADOVA	Centro di Diabetologia e Dietologia c/o Complesso S.S. ai Colli
ULSS n. 17	MONSELICE	U.O. di Diabetologia
ULSS n. 18	ROVIGO	S.O.C. Diabetologia e Malattie metaboliche
ULSS n. 19	ADRIA	Ambulatorio di Diabetologia aggregato all'U.O. di Medicina
ULSS n. 20	VERONA	Centro Antidiabetico U.O.S. aggregata alla U. O. di Medicina, Unità Operativa di Diabetologia Pediatrica
ULSS n. 21	LEGNAGO BOVOLONE ZEVIO NOGARA	Centro Antidiabetico Centro Antidiabetico Centro Antidiabetico Centro Antidiabetico
ULSS n. 22	VILLAFRANCA  NEGRAR	Centro antidiabetico presso il Poliambulatorio di Villafranca con gestione da parte dell'Ospedale di Isola della Scala Ospedale Sacro Cuore U.O. di Diabetologia con Centro antidiabetico
AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA		Malattie del Metabolismo, Clinica Pediatrica, Clinica medica 1 e 3, U.O. di Endocrinologia
AZIENDA OSPEDALIERA DI VERONA		Ospedale Policlinico U.O. di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo Ospedale Civile Maggiore U.O. di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo

postatarget

Tariffa Pagata P.D.I.  
Autorizzazione  
DC/DC Verona/PDV/212/2003  
valida dal 09/07/2003

Posteitaliane

Il presente Bollettino rientra tra le iniziative del Centro Regionale di Riferimento per il Farmaco Unità di Valutazione dell'Efficacia del Farmaco, istituita con Delibera Regionale n. 1829 del 13 luglio 2001 e operante presso Servizio Farmacia - Ospedale Policlinico G. Rossi dell'Azienda Ospedaliera di Verona, Piazzale L.A. Scuro 10, 37134 Verona - Tel. 045.8074319 - Fax 045.8074074 e-mail: centro.informazione.farmaci@azosp.vr.it

**È ON LINE IL NUOVO SITO DELL'UNITÀ DI VALUTAZIONE SULL'EFFICACIA DEL FARMACO.**

CLICCA SU

**WWW.UVEF.IT**



In copertina: Remo Brindisi "Venezia Bacino di San Marco", 1990. Per gentile concessione di [www.onart.it](http://www.onart.it)

**anno III - n. 1 APRILE 2004**