



**REGIONE SICILIANA**  
**ASSESSORATO REGIONALE SANITÀ**  
**ISPETTORATO REGIONALE SANITARIO**

# LE NOTE AIFA

A MAGGIORE IMPATTO E COMPLESSITA'

**DECRETO ASSESSORATO DELLA SANITA' 6 aprile 2006**  
**GURS N. 31 del 23 GIUGNO 2006**

**Impaginazione ed adattamento a cura dell'U.O.URP – AUSL6 Palermo**  
**(Con le modifiche del Decreto già inserite nel testo)**



[www.ausl6palermo.org](http://www.ausl6palermo.org)

## Lo scenario

Il 19 novembre 2004 sono state pubblicate nella *Gazzetta Ufficiale* le nuove note AIFA (Agenzia italiana del farmaco), terza revisione delle note CUF. L'applicazione delle nuove note AIFA ha creato molti problemi ai:

- pazienti;
- medici;
- aziende unità sanitarie locali.

Diverse le cause del disagio:

- poca chiarezza di alcune note;
- disomogeneità nell'applicazione delle stesse da parte dei medici;
- comportamenti non sempre appropriati da parte degli organi di controllo;
- mancanza di criteri applicativi condivisi, in ambito regionale.

Alcuni effetti dell'applicazione delle note:

- interruzione delle terapie croniche da parte di molti pazienti;
- disorientamento di parte della classe medica;
- difficoltà e imbarazzo da parte delle aziende unità sanitarie locali;
- mobilitazione delle associazioni pazienti.

Esigenze condivise in ambito regionale:

- individuazione delle note più problematiche;
- identificazione di criteri interpretativi e applicativi chiari, uniformi e condivisi da tutti gli attori del processo assistenziale;
- realizzazione di un documento regionale sui criteri applicativi delle note e successiva diffusione e divulgazione.



## Presentazione dell'iniziativa

Quanto sopra evidenziato ha indotto il dipartimento Ispettorato regionale sanitario ad organizzare una riunione regionale, in collaborazione con l'Istituto di farmacologia di Catania, diretto dal prof. Filippo Drago (AIFA), avvenuta a Pergusa (EN) il 2 aprile 2005, che per la prima volta ha visto la contemporanea presenza di tutti gli attori del processo assistenziale:

- la Regione siciliana (dipartimento Ispettorato regionale sanitario);
- l'AIFA (prof. Drago Filippo);
- gli Opinion leader per area terapeutica;
- i direttori sanitari;
- i direttori di dipartimento farmaceutico;
- i direttori di distretto;
- i quadri regionali e provinciali della medicina generale (F.I.M.M.G., S.I.M.G., S.N.A.M.I., S.N.A.M.I.D., C.U.M.I. E C.U.M.I.-A.I.S.S.);

Un così ampio confronto ha permesso di identificare, in modo assolutamente condiviso, le note AIFA a maggiore impatto e complessità.

Nella riunione di Pergusa, si sono creati sei tavoli tecnici, uno per nota o aggregato di esse: la composizione dei tavoli prevedeva la presenza, in ognuno di essi, dell'Opinion leader con compiti di coordinamento, del direttore sanitario, del direttore di dipartimento farmaceutico e dei quadri regionali e provinciali della medicina generale; in ogni tavolo è stato identificato il segretario verbalizzante.

Alla fine della giornata, ogni gruppo di lavoro ha prodotto un verbale contenente indicazioni sulle problematiche interpretative e applicative che la singola nota ha creato, contemporaneamente lo stesso gruppo ha identificato e proposto soluzioni in ambito di interpretazione e applicazione, senza modificare in alcun modo l'essenza stessa della nota.

Le sezioni contenute nei documenti esitati per ciascuna nota, relative a "proposte di modifica e/o integrazioni" sono state sottoposte al tavolo di consultazione appositamente costituito presso l'AIFA per il successivo inoltro al Comitato tecnico scientifico.

Si ringraziano per la collaborazione prestata ai fini della realizzazione di questa brochure il prof. Filippo Drago, i componenti dei tavoli tecnici di seguito indicati, il sig. Stefano Campo, il dr. Pasquale Cananzi e la dr.ssa Silvana Mansueto.

Il Dirigente Generale del Dipartimento IRS  
Dott. Saverio Ciriminna



## Composizione dei gruppi di lavoro come da programma

### Nota 1-48-66 (indicazioni relative all'apparato G.E.):

- prof. Mangiameli Andrea (specialista);
- prof. Bagnato Gianfilippo (specialista)
- dr. Bentivegna Mario (specialista);
- dr. D'Avola Giovanni (specialista);
- dr. Di Sclafani Giuseppe (MMG);
- dr. Claudio Sergio (MMG);
- dr. Marangio Giovanni (MMG);
- dr. Sedita Francesco (direttore sanitario);
- dr.ssa Mattaliano Anna Rita (direttore sanitario);
- dr.ssa Santino Marcella (direttore di distretto);
- dr.ssa Medico Loredana (direttore dip. farmaceutico).

### Nota 3-66 (indicazioni relative alla terapia del dolore):

- dr. D'Avola Giovanni (specialista);
- dr. Bentivegna Mario (specialista);
- dr. Caudo Giacomo (MMG);
- dr. Raciti Teodoro (MMG);
- dr. Inferrera Santi (MMG);
- dr. Pasqualetto Salvatore (MMG);
- dr. Politi Domenico (MMG);
- dr. Savarino Armando (direttore sanitario);
- dr. Di Guardia Rosario (direttore di distretto);
- dr.ssa Galante Francesca (direttore dip. farmaceutico);
- dr.ssa Poidomani Ignazia (direttore dip. farmaceutico).

### Nota 13:

- prof. Cucinotta Domenico (specialista);
- prof. Licata Giuseppe (specialista);
- prof. Notarbartolo Alberto (specialista);
- prof. Novo Salvatore (specialista);
- dr. Galvano Luigi (MMG);
- dr. La Bruzzo Saverio (MMG);
- dr. Milazzo Vito (MMG);
- dr. Spicola Luigi (MMG);
- dr. Cangemi Giuseppe (direttore sanitario);
- dr. Lima Vincenzo (direttore di distretto);
- dr. Madeddu Anselmo (direttore di distretto);
- dr.ssa Salerno Giovanna (direttore dip. farmaceutico).

### **Nota 12-84:**

- prof. Russo Rosario (specialista);
- dr. Caruso Michele (specialista);
- dr. Barone Claudio (MMG);
- dr. Fidelbo Melchiorre (MMG);
- dr. Grimaldi Gaetano (MMG);
- dr. Morgana Ignazio (MMG);
- dr. Requirez Salvatore (direttore sanitario);
- dr. Lo Scalzo Vincenzo (direttore di distretto);
- dr. Portera Mario (direttore di distretto);
- dr.ssa Sgroi Carmela (direttore dip. farmaceutico);
- dr.ssa Scrofani M. Grazia (direttore dip. farmaceutico).

### **Nota 78:**

- dr. Filippello Massimo (specialista);
- dr. Valore Salvatore (MMG);
- dr.ssa Muratori Rosalba (MMG);
- dr. Candela Pasquale (MMG);
- dr. Tarantino Natale (MMG);
- dr. Giardina Gaetano (MMG);
- dr. Puglisi Giovanni (direttore sanitario);
- dr. Conti Santo (direttore sanitario);
- dr.ssa Mollica Gina (direttore di DAP);
- dr. Muscià Filippo (direttore di distretto);
- dr. Mandarà Carmelo (direttore di distretto);
- dr. Anastasi Salvatore (direttore dip. farmaceutico).

### **NOTA 9-9bis:**

- dr. Russo Giovanni (specialista);
- dr. Petrona Francesco (MMG);
- dr. Orlando Luigi (MMG);
- dr. Ferraro Salvatore (MMG);
- dr. Di Giacomo Giovanni (MMG);
- dr. Licitra Roberto (MMG);
- dr. Montenegro Giuseppe (MMG);
- dr. Blangiardi Giovanni (direttore sanitario);
- dr. Romano Carlo (direttore sanitario);
- dr. Miceli Benedetto (direttore di DAP);
- dr.ssa Tranchida Amalia (direttore di distretto);
- dr.ssa Azzolina Maria (direttore dip. farmaceutico)
- dr. Brogna Filadelfio (direttore dip. farmaceutico).



## **Note AIFA (Revisione delle note CUF)**

### ***Premessa***

La classificazione dei medicinali autorizzati all'immissione in commercio, per l'individuazione di quelli che possono essere erogati a totale carico del servizio sanitario nazionale, è stata realizzata con la legge 24 dicembre 1993, n. 537 e con conseguenti provvedimenti applicativi del Ministero della salute. La Commissione unica del farmaco (CUF) è stata investita del compito e della responsabilità di elaborare i testi di tali provvedimenti applicativi. Con i provvedimenti "Revisione delle note" del 7 agosto 1998, la CUF ha riesaminato e modificato la prima edizione delle note. Nel corso degli ultimi anni, con vari provvedimenti, le note sono state ulteriormente modificate e integrate. La terza revisione complessiva delle note CUF operata dall'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) ha richiesto un lungo e approfondito lavoro di revisione della letteratura scientifica.

### ***Revisione periodica delle "note CUF"***

La revisione periodica delle "note CUF" risponde all'esigenza di adeguare il contenuto delle note all'evoluzione delle conoscenze sulla base delle nuove evidenze disponibili nella letteratura scientifica.

Le note si caratterizzano principalmente come strumenti di indirizzo volti a definire, quando opportuno, gli ambiti di rimborsabilità, senza interferire con la libertà di prescrizione.

In alcuni casi esse tendono a orientare le scelte terapeutiche a favore di molecole più efficaci e maggiormente sperimentate, rispetto a medicinali di seconda scelta che presentano un profilo di efficacia e di sicurezza meno definito, rivestendo il significato di un indispensabile sostegno ad una corretta attività professionale.

Tra gli strumenti che regolano l'accesso ai farmaci, le note rappresentano uno strumento regolatorio che si ispira ai criteri della medicina basata sulle prove di efficacia, fondandosi cioè sui risultati, criticamente valutati, di sperimentazioni cliniche randomizzate e possibilmente multiple.



## ***Criteria di stesura delle "note CUF"***

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

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

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

In alcune note è specificato che la prescrizione a carico del SSN dei medicinali ivi inclusi è soggetta alla definizione di una diagnosi e di un piano terapeutico da parte di centri specializzati.

## ***Il metodo***

Le note si ispirano ai criteri della medicina basata sulle prove di evidenza. Si fondano cioè sui risultati di sperimentazioni cliniche randomizzate, possibilmente multiple, criticamente esaminate e su una valutazione complessiva dei dati clinico-epidemiologici disponibili.

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

Alcune note, inoltre, sono legate a progetti di "outcome research" collegando assistenza e ricerca in modo che la pratica medica diventi parte strutturale del processo regolatorio.

## ***Le novità***

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

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

Il senso delle note rimane, comunque, quello di essere uno strumento di appropriatezza, intendendo con quest'ultimo termine che l'impiego del farmaco sia sicuro e che la prescrizione riguardi indicazioni cliniche per le

quali, a certe condizioni d'impiego (dose, durata, via di somministrazione, interazioni, ecc.) lo stesso si sia dimostrato efficace.

### ***Programma di verifica e formazione***

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

E' auspicabile creare un clima di condivisione scientifica e culturale del "sistema note", capace di favorire una ragionata applicazione delle note stesse evitando difformità interpretative e di impiego che potrebbero tradursi in disagi e inconvenienti per i pazienti.

A tal scopo, una programmata attività di formazione sulla corretta applicazione delle note rivolta ai medici di medicina generale, ospedalieri e ai farmacisti, può rispondere all'obiettivo di promuovere comportamenti appropriati e uniformi fra i diversi settori del SSN e, in particolare, dei medici ospedalieri e degli specialisti.

### ***Conclusioni***

- 1) Migliorare la circolazione continua della formazione/informazione sulle note AIFA:
  - a) promuovendo incontri di formazione/informazione che coinvolgano tutte le componenti professionali del SSN;
  - b) promuovendo incontri operativi intersettoriali (MMG, specialisti, dipendenti, dirigenti) al fine di migliorare la univocità delle interpretazioni;
  - c) individuando possibili meccanismi di monitoraggio anche a livello specialistico e ospedaliero (es. farmacie ospedaliere - lettere di dimissione).
  
- 2) Superare anche sul piano normativo alcune contraddizioni attuali sul nuovo ruolo che viene configurato per le note:
  - a) ruolo prescrittivo ai fini della rimborsabilità a carico del SSN (carattere vincolante)
  - b) ruolo di ottimizzazione della prescrizione clinica secondo principi di medicina basata sull'evidenza (carattere orientativo di linea guida che in quanto tale lascia spazio alla personalizzazione del trattamento sul singolo paziente).



## **Nota AIFA 1**

### ***Gastroprotettori***

Misoprostolo  
Esomeprazolo  
Lansoprazolo  
Omeprazolo  
Pantoprazolo  
Rabeprazolo

La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti:  
per la prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore:

- in trattamento cronico con FANS non selettivi (non COXIB);
- in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi;

purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio:

- storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante;
- concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici;
- oltre i 75 anni di età.

Gli inibitori di pompa, fatte salve le indicazioni della nota 48, ed il misoprostolo non sono rimborsati quando prescritti in associazione con i COXIB.

### ***Motivazioni e criteri applicativi***

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

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

## **Misoprostolo**

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

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

## **Inibitori della pompa protonica**

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

Detti risultati vanno però valutati con prudenza in quanto entrambi gli studi presentano limiti metodologici rilevanti quali:

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

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

L'importanza dell'infezione da Hp nella strategia di prevenzione del sanguinamento gastrico causato dai Fans tradizionali e dall'ASA a basso dosaggio è dimostrato da uno studio recente che ha rilevato come nei pazienti con infezione da Hp e una storia di sanguinamento gastrico, l'eradicazione dell'infezione da Hp risulti equivalente all'omeprazolo nel prevenire una recidiva del sanguinamento gastrico nei pazienti che assumono ASA a basse dosi (probabilità di recidiva del sanguinamento a sei mesi 1,9% con eradicazione e 0,9% con omeprazolo).

Mentre nei pazienti che assumono naprossene, al posto di ASA, a basse dosi l'inibitore di pompa risulta più efficace della semplice eradicazione (probabilità di recidiva del sanguinamento a sei mesi: 18,8% con l'eradicazione e 4,4% con omeprazolo).

Nei pazienti con storia di sanguinamento gastrico e che devono continuare una profilassi secondaria con ASA a basse dosi l'eradicazione dell'infezione probabilmente si pone perciò come la strategia profilattica più conveniente della somministrazione di un inibitore di pompa. Non è chiaro se

l'eradicazione vada comunque eseguita in tutti i pazienti infetti che fanno uso cronico di Fans tradizionali.

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

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

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

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

## Note interpretative

### **Premessa**

Gli ASA sono tra i farmaci più utilizzati al mondo e la frequenza di ulcera peptica nei soggetti utilizzatori di Fans è del 10-30%; un paziente ogni 175 che utilizza Fans è ospedalizzato per eventi gravi con una mortalità del 5-10%.

Una prima novità rispetto alla precedente versione della nota CUF è l'affermazione che l'ASA, anche a basse dosi, è considerata un Fans.

La nota, di fatto, tranne nei soggetti con età superiore ai 75 anni e nei pazienti in concomitante trattamento con anticoagulanti e cortisonici (quindi come prevenzione primaria), ha come finalità una prevenzione secondaria, atta a prevenire ulteriori episodi di emorragie digestive in soggetti che già abbiano una storia di pregressa emorragia o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante.

Non è ammesso rimborso a carico del SSN per terapie non croniche. In caso di assunzione di anticoagulante non ASA (ticlopidina) non è ammesso rimborso.

In caso di ulcera peptica è da ricercare sempre l'infezione da HP e riservare la gastroprotezione nei casi HP negativi.

Per quanto riguarda la sola infezione da HP è ribadito che non bisogna fare gastroprotezione in quanto la sola eradicazione è sufficiente ad evitare danni da Fans; tuttavia la nota 48 non permette la rimborsabilità degli IPP per la sola eradicazione in assenza di ulcera peptica o di gastrite grave in soggetti in trattamento prolungato per MRGE.

Per ciò che concerne la dicitura "trattamento cronico con Fans non selettivi", si conviene che la cronicità non sia un concetto correlabile solo alla durata del singolo ciclo terapeutico, ma anche e soprattutto alla natura della patologia, in quanto, per definizione le patologie croniche necessitano di cicli ripetuti nel tempo e che comunque identificano, in rapporto a questa, condizione a rischio.

## **FAQ nota AIFA 1**

### ***Quando è possibile fare prevenzione primaria di complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore nei soggetti in trattamento cronico con Fans secondo la nota 1?***

E' prevista la prevenzione primaria soltanto nei soggetti in trattamento con Fans (non Coxib) e con ASA in trattamento cronico che abbiano un'età superiore ai 75 anni, o che siano in trattamento concomitante con anticoagulanti o cortisonici.

### ***Quando invece è possibile la prevenzione secondaria?***

Soltanto nei soggetti che abbiano già avuto in precedenza una emorragia digestiva oppure un'ulcera peptica HP positiva che, trattata con terapia eradicante non sia guarita, o che sia già sin dall'inizio HP negativa.

### ***Nel caso in cui vi sia un soggetto in terapia cronica con Fans non selettivi o ASA e che abbia anche una dispepsia non ulcerosa HP positiva è previsto dalla nota 1 una gastroprotezione con IPP, oppure una eradicazione con rimborsabilità dal SSN?***

No, non è prevista nessuna rimborsabilità, nonostante le evidenze di aumento di rischio di complicanze nei soggetti HP positivi, perché la nota 48 prevede l'eradicazione in rimborsabilità soltanto in presenza di ulcera peptica o in soggetti con MRGE in trattamento ininterrotto con IPP con gastrite cronica grave istologicamente dimostrata, e non nella semplice dispepsia non ulcerosa HP positiva.

### ***Nel soggetti con diagnosi di MRGE che debbono fare una terapia cronica con FANS non selettivi o con ASA è prevista secondo nota 1 rimborsabilità degli IPP per gastroprotezione?***

No, non è prevista. Il paziente potrebbe già essere in trattamento con IPP secondo nota 48. In ogni caso la MRGE da sola non è condizione predisponente alla comparsa di complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore.

## **Nota AIFA 3**

### **Tramadolo**

La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da dolore lieve e moderato in corso di patologia neoplastica o degenerativa e sulla base di eventuali disposizioni delle regioni e delle province autonome.

#### **Note interpretative**

Con riferimento al termine "degenerativo" contenuto nella nota, in riferimento alle tematiche relative alla prescrizione di farmaci per la terapia del dolore, vanno intese patologie con alterazione, involuzione della fisiologica omeostasi e compromissione funzionale di organi ed apparati interessati sine iuxto auxilio.



## Nota AIFA 9

### **Antiaggreganti**

#### Ticlopidina.

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:

- in associazione all'ASA a basse dosi, in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica con impianto di stent, per il mese successivo all'intervento;
- in alternativa all'ASA, in pazienti che non possono assumere ASA per pregresse manifestazioni da ipersensibilità, recidiva di eventi ischemici cerebrali durante terapia con ASA o ulcera gastroduodenale;
- nel trattamento della trombosi della vena centrale della retina.

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

### **Motivazioni e criteri applicativi**

E' stato dimostrato che l'associazione tra ticlopidina e ASA è più efficace della sola aspirina o della terapia anticoagulante orale nel prevenire la ristesosi delle angioplastiche coronariche a cui è stato applicato uno stent. La ticlopidina esercita un'azione antiaggregante (con meccanismo differente da quello dell'ASA) che si manifesta nella riduzione di eventi ischemici in gruppi di pazienti affetti da patologia vascolare in vari distretti arteriosi. Dal momento che la documentazione scientifica a favore dell'ASA continua ad essere preponderante rispetto a quella della ticlopidina e che, alla luce delle indicazioni proposte nelle principali linee-guida internazionali, il rapporto costo-beneficio è decisamente a favore dell'ASA, è preferibile prescrivere l'ASA a basse dosi a tutti i pazienti per i quali è indicato un trattamento antiaggregante, riservando la ticlopidina per coloro che non possono assumere l'ASA per vari motivi.

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



Gli effetti favorevoli della ticlopidina erano confermati dallo studio Stars (Stent antithrombotic regimen study), che ha confrontato l'effetto dell'aspirina (325 mg al dì), la combinazione di aspirina (325 mg al dì) più ticlopidina (500 mg al dì per un mese), e di aspirina (325 mg al dì) più warfarin sugli eventi ischemici precoci. Solo lo 0,5% dei pazienti assegnati alla terapia aspirina + ticlopidina raggiungeva l'end-point composito primario a 30 giorni di morte, trombosi angiografica, rivascolarizzazione della lesione trattata, o infarto miocardio rispetto al 3,6 % dei pazienti assegnati alla sola aspirina e il 2,7% dei pazienti assegnati a aspirina + warfarin. I risultati dello studio suggeriscono che il pretrattamento di 24 ore con ticlopidina permette una più efficace inibizione dell'attivazione piastrinica rispetto alla più breve durata di trattamento.

Una grave leucopenia, spesso reversibile all'interruzione del trattamento, è la complicanza principale (circa dell'1% dei pazienti) del trattamento con ticlopidina. Si può verificare anche la porpora trombotica trombocitopenica. Il rischio di alterazioni ematologiche anche gravi, leucopenia, e/o piastrinopenia, rende indispensabile nei pazienti trattati con ticlopidina un monitoraggio periodico dell'emocromo citometrico.

### Note interpretative

Con la voce "stent" va inteso stent metallico, per evitare confusione con stent medicati.



## Nota AIFA 9 Bis

### **Antiaggreganti**

#### Clopidogrel

La prescrizione a carico del SSN su diagnosi e piano terapeutico, della durata di sei mesi prolungabile fino a 12 mesi, dei centri specializzati, universitari o delle aziende sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano è limitata ai pazienti con:

- sindromi coronariche acute senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto del miocardio senza onda Q) in associazione con ASA a basse dosi;
- la prescrizione di clopidogrel non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

### **Motivazioni e criteri applicativi**

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

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

L'effetto antiaggregante di clopidogrel dipende dalla concentrazione ematica: una significativa inibizione della aggregazione piastrinica si ottiene dopo un carico di 300 mg, seguito da un dosaggio di mantenimento di 75 mg/die.

Dosi più elevate non determinano maggiore attività.

Lo studio Cure (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) ha valutato l'efficacia e la sicurezza di clopidogrel associato all'aspirina in pazienti con sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST, che presentano un'elevata incidenza di eventi vascolari gravi. Un totale di 12.562 pazienti, con comparsa di sintomi entro 24 ore, sono stati randomizzati a ricevere clopidogrel (dosaggio di carico: 300 mg, seguiti da dosaggio di mantenimento: 75 mg; n=6.259) o placebo (n=6.303), oltre all'aspirina per 3-12 mesi. L'end-point primario (morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio non fatale, ictus) è stato raggiunto nel 9,3% dei pazienti del gruppo clopidogrel e nell'11,4% nel gruppo placebo. L'end-point secondario (ischemia refrattaria) si è presentato nel 16,5% dei pazienti nel gruppo clopidogrel e nel 18,8% dei pazienti del gruppo placebo. L'incidenza in ospedale di grave ischemia, ischemia refrattaria, insufficienza



cardiaca, rivascolarizzazione è risultata più bassa nel gruppo clopidogrel. Nel gruppo trattato con clopidogrel l'incidenza di sanguinamenti maggiori è stata del 3,7% contro il 2,7% del gruppo placebo. Il sanguinamento grave, con pericolo per la vita, si è avuto nel 2,2% versus 1,8% l'ictus emorragico nello 0,1% versus 0,1%, rispettivamente.

L'antiaggregante piastrinico clopidogrel si è mostrato efficace nei pazienti con sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento ST con accettabile profilo di sicurezza.

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

Il farmaco può indurre rari casi di trombocitopenia e/o leucopenia (2,5%), talora grave (0,8%), ma l'effetto collaterale più temibile è rappresentato da episodi di sanguinamento talora anche gravi e richiedenti trattamenti salvavita o trasfusionali.

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



## Note interpretative

Con la dicitura: "della durata di 6 mesi prolungabile fino a 12 mesi" va inteso sino ad un massimo di 12 mesi: nello studio PCI-CURE il farmaco Clopidogrel di fatto è stato somministrato, nella media, per 9 mesi.

Si sottolinea, inoltre, come recentemente sul Journal of the American College of Cardiology (marzo 2005, volume 45, pag 838-845) è apparso un lavoro con titolo "Long-term cost-effectiveness of clopidogrel given for up to one year in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation" di Weintraub et al. ove si conclude "Platelet inhibition with clopidogrel in patients FOR UP TO ONE YEAR after presentation with an acute coronary syndrome is both effective and cost-effective" aggiungere la prescrivibilità dopo impianto di stent medicato.

A tal proposito non esistono ancora linee guida; gli studi condotti sino ad ora hanno utilizzato clopidogrel sino a 3-6 mesi dopo impianto di stent medicato.

Un recente AHA Scientific Statement su Percutaneous Coronary Intervention and Adjunctive Pharmacotherapy in Women (Circulation, 2005; 111:940-953) recita "women undergoing elective PCI or PCI for ACS should receive clopidogrel 300-600 mg load; clopidogrel should be continued for at least 2-4 wk after bare metal stent implantation and for several months after drug-eluting stent implantation (3 mo for sirolimus , 6 mo for paclitaxel)".

Alcuni autorevoli autori (Stone, Ellis, Russel) raccomandano un periodo da 6 sino a 12 mesi di terapia con clopidogrel dopo impianto di stent medicato nel trattamento di lesioni complesse. (N. Engl J Med 2004, 350:2099-2100).



## Nota AIFA 12

### ***Eritropoietina e nuove preparazioni***

Darbepoetina

Epoetina

Epoetina

La prescrizione a carico del SSN su diagnosi e piano terapeutico, di centri specializzati, universitari o delle aziende sanitarie, individuati dalle regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano è limitata alle seguenti condizioni:

- trattamento dell'anemia (Hb<11 g/dl) associata ad insufficienza renale cronica in bambini e in adulti sia in trattamento dialitico sia in trattamento conservativo; quando Hb>12 g/dl il trattamento deve essere interrotto;
- trattamento dell'anemia (Hb<10 g/dl ma non <8 g/dl) nei pazienti oncologici che ricevono chemioterapia antitumorale; in caso di Hb <8 g/dl è indicata l'emotrasfusione;
- trattamento dell'anemia (Hb<10 g/dl o riduzione dell'emoglobina  $\geq 2$  g/dl durante un qualsiasi periodo di 4 settimane di trattamento) nei pazienti trapiantati di fegato o con diagnosi clinica o istologica di cirrosi, che ricevono ribavirina in combinazione con interferone standard o peghilato e che presentano risposta virologica alla terapia;
- in pazienti HIV pluritratati con anemia (Hb <8,5 g/dl) nei quali l'uso di farmaci anemizzanti è l'unica alternativa terapeutica.

La prescrizione di epoetina ? e ? e darbepoetina ? non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

### ***Motivazioni e criteri applicativi***

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

La ribavirina, impiegata nel trattamento dell'epatite cronica da HCV, induce universalmente anemia emolitica seppure con gravità eterogenea. Il 9% dei soggetti inclusi nei trial clinici sulla terapia dell'epatite cronica da HCV che assumevano ribavirina ha richiesto riduzione della dose o interruzione del farmaco. Una riduzione della dose di ribavirina è risultata negli stessi studi correlata ad una marcata diminuzione delle probabilità di risposta sostenuta. Uno studio ha dimostrato che la somministrazione di eritropoietina è in grado di mantenere elevati livelli di emoglobina e dosi elevate di ribavirina in



pazienti con anemia. L'effetto dell'aderenza alla terapia sulle percentuali di risposta sostenuta e l'efficacia dei trattamenti anti epatite, anche in pazienti con malattia epatica avanzata in cui una risposta al trattamento è estremamente e rapidamente produttiva in termini di anni di vita salvati, sono stati ampiamente dimostrati. Si ritiene, pertanto, utile, in accordo con le linee guida internazionali, di consentirne l'uso come terapia aggiuntiva alla terapia con ribavirina, ma solo in gruppi di pazienti selezionati con risposta virologica alla terapia.

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

L'anemia indotta dai farmaci antiretrovirali può limitarne l'impiego laddove le opzioni terapeutiche siano già ridotte. In tale contesto è stata ampiamente dimostrata l'utilità dell'eritropoietina in termini di miglioramento della qualità di vita e dell'anemia.

La posologia e la frequenza della somministrazione andrà adattata sulla risposta del singolo paziente in maniera tale da mantenere livelli di emoglobina stabili (>8.5 g/dl) durante il trattamento.

### Note interpretative

1. Anemia da insufficienza renale: il limite di 11 g/dl va inteso come livello al di sotto del quale va formulato il piano terapeutico e iniziato il trattamento: lo stesso dovrà proseguire fino al raggiungimento di 12 g/dl. Pertanto livelli intermedi in corso di terapia non possono comportare l'interruzione del trattamento né della relativa prescrizione.

2. Anemie farmaco-indotte per le patologie previste in nota: il trattamento va iniziato ai livelli di emoglobina previsti per le singole patologie e proseguite secondo piano terapeutico e non interrotte al superamento del valore che ne ha determinato l'inizio.



## Nota AIFA 13

### ***Ipolipemizzanti***

#### Fibrati:

- bezafibrato;
- fenofibrato;
- gemfibrozil.

#### Statine:

- atorvastatina;
- fluvastatina;
- lovastatina
- pravastatina;
- rosuvastatina;
- simvastatina.

#### Altri ipolipemizzanti ed ipotrigliceridemizzanti:

- omega - 3 - etilesteri.

La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:

#### ***Dislipidemie familiari***

- bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil, simfibrato;
- atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe;
- omega - 3 - etilesteri;

#### ***Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta***

- in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore [rischio a 10 anni  $\geq 20\%$  in base alle carte del rischio del progetto Cuore dell'Istituto superiore di sanità] (prevenzione primaria);
- in soggetti con coronaropatia documentata o pregresso ictus o arteriopatia obliterante periferica o pregresso infarto o diabete (prevenzione secondaria);
- atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe;

#### ***In soggetti con pregresso infarto del miocardio (prevenzione secondaria)***

- omega - 3 - etilesteri.

Limitatamente all'utilizzazione degli alti dosaggi di atorvastatina (40 mg) e di rosuvastatina (40 mg), e delle associazioni di simvastatina + ezetimibe la prescrizione e la rimborsabilità sono consentite, solo su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle aziende sanitarie, allo scopo di una più adeguata valutazione della tollerabilità e del profilo rischio-beneficio. L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale. Lo stesso, comunque, va inserito in un contesto più generale di controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attività fisica, ecc.).

La strategia terapeutica (incluso l'impiego di statine) va definita in base alla valutazione del rischio cardiovascolare globale e non di ogni singolo fattore di rischio, facendo riferimento alle carte di rischio cardiovascolare elaborate dall'Istituto superiore di sanità all'interno del progetto Cuore ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)). Le carte del rischio dell'ISS saranno sottoposte a continua verifica ed aggiornamento e sono collegate con un progetto di ricerca denominato RiACE (Rischio assoluto cardiovascolare epidemiologia) promosso dall'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) in collaborazione con il Ministero della salute e le regioni per verificare nella pratica assistenziale della medicina generale la trasferibilità, l'applicabilità, i carichi assistenziali e gli esiti della prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria. Il riferimento all'età di 69 anni delle carte del rischio, si deve intendere 69 anni ed oltre; per i nuovi trattamenti nei soggetti con più di 69 anni il medico valuta e definisce le condizioni ed i fattori di rischio giustificativi dell'impiego delle statine.

## ***Motivazioni e criteri applicativi***

### **Dislipidemie familiari**

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

Per i pazienti con diagnosi accertata di dislipidemia familiare tutti i farmaci ipolipemizzanti sono in fascia A.





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

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

L'entità del rischio che ogni persona ha di sviluppare la malattia dipende dalla combinazione dei fattori di rischio o meglio dalla combinazione dei loro livelli. Vengono considerati a rischio elevato i soggetti che, in base alla combinazione dei 6 principali fattori (età, sesso, diabete, fumo, valori di pressione arteriosa e di colesterolemia), abbiano un rischio uguale o maggiore del 20% di sviluppare un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni. Tale rischio può essere stimato utilizzando la carta del rischio cardiovascolare elaborata dall'Istituto superiore di sanità (progetto Cuore, [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)). Starà al giudizio del medico modulare verso il basso la stima del rischio nei pazienti ipercolesterolemici nei quali è già in atto un controllo farmacologico o non farmacologico di altri fattori di rischio (obesità, ipertensione, diabete). In tali casi, il medico potrà decidere quale o quali trattamenti farmacologici privilegiare, anche in base ai livelli dei diversi fattori considerati, non essendo proponibile assumere medicine per ognuno di essi. Solo per tre molecole (pravastatina, simvastatina e lovastatina) è stato dimostrato che la riduzione dell'ipercolesterolemia è associata alla riduzione dell'incidenza di eventi coronarici. Per le restanti molecole si dispone solo dell'end-point surrogato della riduzione del colesterolo.

## Note interpretative

### **Premessa**

Le dislipidemie familiari sono caratterizzate da un elevato rischio per coloro che ne sono affetti e necessitano quindi di essere identificate il più precocemente possibile in modo da poter istituire trattamenti preventivi efficaci.

La prevalenza globale di queste forme è dell'1,4% circa; ogni medico di medicina generale dovrebbe quindi individuare circa 14 pazienti con dislipidemia familiare ogni 1.000 assistiti. Generalmente, però, il riconoscimento di queste forme è largamente inferiore all'atteso; le principali cause sembrano essere:

a) il basso livello di "sospetto diagnostico" di fronte ad alcune forme di dislipidemia;



b) l'oggettiva difficoltà nel diagnosticare alcune dislipidemie familiari. Questo problema ha particolare rilevanza in quanto l'elevato rischio cardiovascolare interessa soggetti giovani o relativamente giovani, che risulterebbero a basso rischio se valutati solo in base alle carte/algoritmi di rischio italiani. Il riconoscimento di forme familiari è quindi indispensabile per consentire un adeguato trattamento in base all'attuale normativa AIFA.

### Forme di dislipidemia familiare

Ipercolesterolemia familiare (FH)  
Ipercolesterolemia poligenica  
Iperlipidemia familiare combinata (FCH)  
Dislipidemia di tipo III  
Ipertrigliceridemia familiare  
Iperchilomicronemia familiare

Alcune forme di dislipidemia familiare possono essere diagnosticate, nella gran parte dei casi, su base di dati clinici, anamnestici e laboratoristici disponibili nell'ambito della medicina generale; le principali dislipidemie familiari la cui diagnosi è possibile anche da parte del MMG sono:

- 1) ipercolesterolemia familiare;
- 2) iperlipidemia familiare combinata;
- 3) ipertrigliceridemia familiare.

L'ipercolesterolemia poligenica comune, che rappresenta una larga parte delle dislipidemie riscontrate nell'ambito delle cure primarie, è espressione di una predisposizione genetica e dell'effetto della componente ambientale (dieta, attività fisica, ecc); per questa forma mancano criteri diagnostici ben definiti. Per l'insieme di questi motivi si ritiene opportuno un approccio pragmatico basato su una più precisa valutazione del rischio CCV (vedi dopo).

Un elenco delle principali dislipidemie e delle loro caratteristiche è riportato nella seguente tabella:

Tipo di dislipidemia	Lipidi elevati mmol/L ( mg/dL)	Segni clinici
<i>Ipercolesterolemia pura</i> Ipercolesterolemia poligenica comune	CT 6,5-9,0 (250-350)	Forma molto comune in genere asintomatica fino a comparsa di malattia vascolare; xantomi assenti
Ipercolesterolemia familiare Forma eterozigote	CT 7-13 (275-500)	Forma con prevalenza 1/500 circa. Elevato rischio di cardiopatia ischemica in età media; xantomi presenti nell'adulto.
Forma omozigote	CT >13 (>500)	Forma con prevalenza 1/1.000.000. Malattie vascolari e xantomi e nell'infanzia
<i>Ipertrigliceridemia pura</i> Ipertrigliceridemia familiare	TG 2,8-8,5 (250-750)	Forma con prevalenza 1/1000 circa. Possibile rischio aumentato di vasculopatie; rischio di pancreatite
Deficit familiare di lipoprotein-lipasi o di apo CII	TG > 8,5 (> 750) (plasma lattescente)	Forma con prevalenza 1-2/1.000.000 circa. Possibile associazione con pancreatite ed epatosplenomegalia
<i>Ipertrigliceridemia + Ipercolesterolemia</i> Iperlipidemia mista familiare	TG 2,8-8,5 (250-750) CT 6,5-13,0 (250-500)	Molto comune con prevalenza 1/100 circa. Rischio elevato di cardiopatia ischemica; la forma familiare può manifestarsi anche con aumento isolato di TG o di LDL-colesterolo

In tutte queste forme la diagnosi è di competenza del MMG, tranne alcune eccezioni che saranno esaminate a parte.

**I STEP** - E' sufficiente eseguire un prelievo venoso al paziente (p) a digiuno da 12 ore e dosare colesterolemia totale (CT), trigliceridemia (TG) e HDL colesterolemia (HDL-C). Il calcolo dello LDL-C lo fa il laboratorista con la formula di Friedwald ( $CT - HDL-C + TG/5$ ) con eccezione dei casi con TG >400 che sono presenti nella ipertrigliceridemia familiare e nell'iperchilomicronemia familiare. I dati di laboratorio debbono provenire da struttura pubblica o accreditata.

In questi casi lo LDL-C non è mai molto elevato ed è più utile calcolare il NON-HDL-C (cioè  $CT - HDL-C$ ) che è espressione delle lipoproteine aterogene (VLDL-C + LDL-C).

**II STEP** - Identificare i parenti di I e II grado (padre, madre e figli), (fratelli e/o sorelle) (nonni e zii) del paziente e dosare in tutti CT, TG e HDL-C; controllare nell'anamnesi se c'è stato un infarto del miocardio (IMA) prima dei 50 anni (uomo) o 60 anni (donne) nei familiari I e II grado, e verificare la eventuale presenza di xantomi tendinei (guardare il dorso delle mani, i gomiti, le ginocchia, il tendine di Achille).

Essi sono rari, ma se presenti, costituiscono espressione tipica di FH.

### **FH definito**

CT >290 mg/dl o LDL-C >190 mg/dl negli adulti

CT >260 mg/dl o LDL-C >155 mg/dl se < 16 anni

E xantomi cutanei nel paziente o in uno o più familiari.

### **FH probabile**

Gli stessi valori di colesterolemia e

1) uno o più familiari di I o II grado con IMA prima dei 50 anni (M) o prima dei 60 anni (F) oppure,

2) CT >290 e LDL-C >190 in uno o più familiari I o II grado, o LDL-C >155 mg/dl se <16 anni.

Frequenza 2-3% della popolazione.

FH certo e probabile sono rimborsabili perché sono dislipidemie familiari e non hanno bisogno della certificazione del centro, fatti salvi i casi di prescrizione di alti dosaggi di atorvastatina (40 mg) e rosuvastatina (40 mg) per le quali va sempre redatto il piano terapeutico ai fini della prescrivibilità a carico del SSN.

Se il paziente non ha familiari o sono irraggiungibili, deve essere inviato al centro di riferimento dal MMG il quale dovrà eseguire le opportune indagini genetiche.

In caso il MMG ponga diagnosi di ipercolesterolemia familiare, di iperlipidemia familiare combinata, di ipertrigliceridemia familiare in base ai criteri sopra esposti non è necessaria la certificazione del centro ai fini della



rimborsabilità prevista dalla nota 13 fatti salvi i casi di prescrizione di alti dosaggi di atorvastatina (40 mg) e rosuvastatina (40 mg) per le quali va sempre redatto il piano terapeutico ai fini della prescrivibilità a carico del SSN.

L'invio al centro è comunque necessario nei casi dubbi o in cui sia impossibile utilizzare i criteri sopra esposti.

### ***Ipercolesterolemia poligenica***

CT >240 mg/dl, LDL-C >160 mg/dl

Presenza di uno o più familiari di I o II grado con

CT >240 mg/dl, LDL-C >160 mg/dl.

Questa forma è dovuta all'interazione di fattori genetici con fattori ambientali (dieta).

E' una patologia che si esprime generalmente dopo i 30 anni.

Questi pazienti debbono essere messi a dieta e spinti a seguire un buon stile di vita (abolizione del fumo, esercizio fisico abituale). Se dopo due mesi di dieta persistono valori di CT >240 mg/dl o LDL-C >160 mg/dl, il MMG può somministrare una statina.

I valori considerati come patologici per CT ed LDL-C sono quelli riportati dall'ATP III ed universalmente riconosciuti.

### ***Iperlipoproteinemia familiare combinata (FCH)***

CT >200 e TG compresi tra 200 e 400 mg/dl nel paziente.

Uno o più familiari di I o II grado con

iperTG (TG >200 mg/dl) o ipercol. (CT >290 mg/dl), o entrambe.

Frequenza 1% della popolazione.

### ***Ipertrigliceridemia familiare (IperTG)***

TG elevati (200-500 mg/dl)

LDL-C normale; HDL-C basso (<40 mg/dl nell'uomo, <50 mg/dl nella donna)

Riscontro della stessa anomalia in uno o più familiari di I o II grado

Frequenza 1-2% della popolazione.

I pazienti con una dislipidemia familiare devono essere messi a dieta e l'esame del sangue va ripetuto dopo due mesi.

Se persistono valori elevati deve essere iniziato un trattamento farmacologico. Nella FCH e nell'iperTG con HDL-C basso è frequente la presenza di cardiopatia ischemica o ictus precoci. Entrambe le forme sono rimborsabili e non hanno bisogno di certificazione del centro.

### ***Iperlipoproteinemia tipo III***

CT 300-600 mg/dl

TG 400-800 mg/dl

Frequenza 1:5000 abitanti.

### ***Iperchilomicronemia familiare***

TG > 1000 mg/dl

Forma autosomica recessiva - genitori normali

Frequenza 1/1.000.000 abitanti.

Il tipo III è affetto frequentemente da cardiopatia ischemica o ictus;

L'iperchilomicronemia dà pancreatite acuta.

Entrambe le forme (rarissime) devono essere inviate dal MMG al centro di riferimento.

### ***Ulteriori suggerimenti contenuti nelle note esplicative e nella bibliografia citate nella nota 13***

Tutte le volte che il MMG riscontra una probabile dislipidemia familiare deve escludere una forma secondaria.

Gli omega-3-etil-esteri, comunemente definiti olio di pesce, debbono essere prescritti solo nelle forme familiari con iperTG o in aggiunta alle statine nelle forme miste se i TG restano > 200 mg/dl dopo trattamento con statine e MAI nell'ipercolesterolemia familiare.

### **Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta:**

[rischio a 10 anni >20% in base alle carte del rischio del progetto Cuore dell'Istituto superiore di sanità] (prevenzione primaria) atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe.

Il MMG deve consultare ogni volta le carte del rischio ISS e valutare il rischio cardiovascolare globale (RCV), in base a fumo, valori di pressione arteriosa (PA) e di CT, età e sesso nel paziente che viene in ambulatorio per la prima volta. Lo stesso vale per il paziente già in trattamento.

Il fumo non deve essere conteggiato per il calcolo del RCV solo se il p. ha smesso di fumare da oltre 5 anni. I valori di PA sono quelli anteriori all'inizio del trattamento, e risultano dalla cartella clinica o dalla storia del paziente.

### **Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta:**

- in soggetti con coronaropatia documentata o pregresso ictus o arteriopatia obliterante periferica o pregresso infarto o diabete (prevenzione secondaria): atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina;
- in soggetti con pregresso infarto del miocardio (prevenzione secondaria): omega-3-etil-estere

### **I STEP - Definire i valori di CT ed LDL-C al di sopra dei quali somministrare la statina.**

Sec. l'ATP III, accettato anche dall'AIFA, se il paziente con pregresso episodio ischemico cardiocerebrovascolare o diabete ha un LDL-C >130 mg/dl o un CT >210 mg/dl, deve iniziare la terapia con statine; l'obiettivo terapeutico è raggiungere in questi pazienti valori di LDL-C <100 mg/dl.

### **I STEP - Definire cosa si intende per coronaropatia documentata, ictus, AOP, infarto (IMA) o diabete.**

Per coronaropatia documentata si intendono episodi ripetuti di angina da sforzo o a riposo e/o di infarto miocardico, di cui esistono ECG, holter, ecocardiogramma o scintigrafie miocardiche, angiografia coronarica, interventi di bypass AOC o angioplastica, ricoveri in cardiologia con diagnosi di coronaropatia.

Per pregresso ictus, si intende quello ischemico (la TAC e/o la RMN che tutti questi pazienti fanno indicano l'esatta diagnosi). Come per la coronaropatia un paziente con più episodi di TIA documentati, deve essere ritenuto ad alto rischio.

Per AOP si intende l'esistenza di claudicatio a carico degli arti inferiori con indice di Winsor  $\leq 0,90$  (rapporto pressione braccio/ pressione alla caviglia), o ecodoppler periferico patologico.

Infine tutti i diabetici sono stati riconosciuti dall'AIFA soggetti ad alto rischio e pertanto debbono essere trattati con statine persistendo valori di CT e LDL-C a partire da quelli precedentemente stabiliti nonostante la dieta.

Una volta valutati i valori di CT o di LDL-C, definita la percentuale di rischio di un primo evento cardiovascolare maggiore sec. le carte ISS (prevenzione primaria) o la presenza delle condizioni indicate per i pazienti in prevenzione secondaria, il MMG deve mettere a dieta i propri pazienti ed incoraggiarli a seguire un buon stile di vita (abolizione del fumo, esercizio fisico abituale) e deve trattare l'ipertensione arteriosa.

Dopo 2-3 mesi di tale intervento, se persistono valori di LDL-C >130 mg/dl (o CT >210 mg/dl), in prevenzione primaria valori di LDL-C >100 mg/dl in



prevenzione secondaria, il MMG è autorizzato a prescrivere una delle cinque statine indicate nella nota 13 sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria, senza alcuna differenziazione (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe).

Il MMG deve controllare che il p., una volta iniziato il trattamento non lo sospenda mai, ad eccezione della comparsa di effetti collaterali e/o controindicazioni.

La somministrazione di omega-3 (olio di pesce) è limitata ai pazienti con pregresso IMA; alla dose di 1g/die è stata dimostrata una riduzione della comparsa in questi pazienti, dopo 5 anni, di gravi aritmie cardiache.

Limitatamente all'utilizzazione degli alti dosaggi di atorvastatina (40 mg) e di rosuvastatina (40 mg) e delle associazioni di simvastatina + ezetimibe, la prescrizione e la rimborsabilità sono consentite, solo su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle aziende sanitarie, allo scopo di una più adeguata valutazione della tollerabilità e del profilo di beneficio-rischio.

In alcuni pazienti ad alto rischio, in genere in quelli affetti da FH o FCH, dislipidemie familiari in cui si verificano entro i 60 anni oltre il 50% di eventi cardio-cerebrovascolari, è possibile che malgrado il trattamento i valori di CT e/o di LDL-C restino elevati.

In tali pochi casi la nota 13 indica che la tollerabilità ed il profilo rischio/beneficio, se si ravvede la necessità di utilizzare alti dosaggi di Atorva e Rosuva (40 mg/dl), vengano valutate da strutture specialistiche delle aziende sanitarie che debbono formulare l'esatta diagnosi e il piano terapeutico.

Il piano terapeutico ha validità per la durata massima indicata all'art. 2 del D.I.G. n. 5223 del 30 marzo 2005 e successive modifiche ed integrazioni. Lo stesso potrà essere rivisto se lo specialista che lo ha redatto o se il MMG lo riterranno opportuno.

Il riferimento all'età di 69 anni nelle carte del rischio, si deve intendere 69 anni e oltre; per i nuovi trattamenti nei soggetti con più di 69 anni il medico valuta e definisce le condizioni e i fattori di rischio giustificativi dell'impiego delle statine.

Poiché le carte dell'ISS premettono di calcolare la percentuale di RCV globale fino a 65 anni, gli organi ministeriali (AIFA) hanno precisato che coloro con età >65 anni che già assumevano statine o omega-3 possono continuare il trattamento (utilizzando la precedente autorizzazione). Per i nuovi trattamenti valgono le regole stabilite precedentemente, per cui il RCV



del paziente va calcolato come se avesse 69 anni, ricordando tuttavia che il rischio assoluto aumenta con il crescere dell'età.

## **SOMMARIO DELLE INDICAZIONI DELLA NOTA 13 E DEI CHIARIMENTI PER UN SUO USO CORRETTO SECONDO LE INDICAZIONI DELL'AIFA**

Casi in cui **non** è necessario che venga rilasciato il piano terapeutico da parte di centri specialistici autorizzati, fatto salvo il caso di prescrizioni di alti dosaggi di atorvastatina (40 mg) e rosuvastatina (40 mg) e delle associazioni di simvastatina + ezetimibe per le quali il piano terapeutico va sempre redatto ai fini della prescrivibilità a carico del SSN:

- 1) dislipidemie familiari:
  - FH definito o probabile;
  - FCH o IperTG familiare, che non rispondono adeguatamente alla dieta, ed escluse le forme secondarie;
- 2) soggetti con RCV >20% a 10 anni sec. le carte ISS (prevenzione primaria);
- 3) soggetti con pregressa coronaropatia documentata, IMA, ictus, AOP o diabete (prevenzione secondaria);
- 4) soggetti oltre i 69 anni che già assumevano i farmaci (statine o w-3) sia in prevenzione primaria che secondaria.

Casi in cui **deve** essere rilasciato il piano terapeutico da parte di centri specialistici autorizzati:

- 1) dislipidemie familiari:
  - un paziente con sospetta FH, FCH o IperTG senza familiari o con familiari irraggiungibili;
  - pazienti con valori molto elevati di TG e/o di CT in cui si sospettano le rare forme di iperlipoproteinemia tipo III o iperchilomicronemia;
- 2) pazienti ad alto rischio CV in cui malgrado il trattamento i valori di CT e/o di LDL-C restano elevati ed in cui il MMG ravveda la necessità di utilizzare alti dosi di Atorva o Rosuva (40 mg/die);
- 3) pazienti con età > 65 anni la cui percentuale di rischio non supera il 20% sec. le carte ISS malgrado l'età, ma il MMG li reputa ugualmente ad alto rischio (potrebbe trattarsi di forme gravi di aterosclerosi che una più attenta valutazione clinico-strumentale può svelare).

## Nota AIFA 48

### ***Farmaci antiulcera***

#### Anti H 2:

- Cimetidina
- Famotidina
- Nizatidina
- Ranitidina
- Roxatidina

#### Inibitori di pompa:

- Esomeprazolo
- Lansoprazolo
- Omeprazolo
- Pantoprazolo
- Rabeprazolo

La prescrizione a carico del SSN è limitata ai seguenti periodi di trattamento ed alle seguenti condizioni:

1. durata di trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane):
  - ulcera duodenale o gastrica positive per *Helicobacter pylori* (Hp);
  - per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione;
  - ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa (primo episodio);
  - malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio)
2. durata di trattamento prolungata, da rivalutare dopo un anno:
  - sindrome di Zollinger - Ellison;
  - ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa recidivante;
  - malattia da reflusso-gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante).

Se la malattia da reflusso gastroesofageo è associata a infezione da Hp, l'eradicazione del batterio può essere indicata se il reflusso è associato a ulcera peptica o a gastrite cronica grave istologicamente documentata o se il controllo dei disturbi richiede trattamento ininterrotto con dosi elevate di inibitori di pompa protonica (es: omeprazolo, dosi pari o superiori a 20 gm/die).

Il trattamento eradicante va effettuato solo nei casi di dispepsia associata a presenza di ulcera gastrica o duodenale.



La prescrizione dei farmaci antiulcera non è rimborsata dal SSN in caso di dispepsia non ulcerosa e per altre indicazioni autorizzate.

### **Motivazioni e criteri applicativi**

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

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

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

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

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

La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), con o senza esofagite, ha tendenza alle recidive, che possono accentuare il danno esofageo ed esitare in metaplasia dell'epitelio a rischio di evoluzione neoplastica (esofago di Barrett). Nei soggetti oltre 45 anni, se la sintomatologia da reflusso è grave, o continua, o recidivante, è fortemente raccomandata l'endoscopia. Per il trattamento della malattia da reflusso, particolarmente se associata ad esofagite, i farmaci più efficaci sono gli inibitori di pompa protonica, che nella maggior parte dei casi sono sufficienti per somministrazione discontinua e/o a dosi ridotte. I dati disponibili sono in prevalenza negativi rispetto a un vantaggio terapeutico dell'eradicazione dell'Hp sulla frequenza e intensità dei disturbi da MRGE. Un piccolo trial, che dimostrerebbe un vantaggio dall'eradicazione nella MRGE senza esofagite grave, presenta manifeste improprietà metodologiche (es: valutazione non secondo intention to treat; ogni evidenza di vantaggio è azzerata se i dati sono reinterpretati correttamente). Nella ottava edizione di Clinical Evidence l'eradicazione dell'Hp viene giudicata inefficace nel ridurre la frequenza di recidive della MRGE.

Infine, anche il Consensus Report di Maastricht 2-2000 cita come consigliabile ("advisable") l'eradicazione dell'Hp nella MRGE solo nei soggetti che richiedono "profonda soppressione long-term della secrezione gastrica". Questa posizione sembra dettata dal timore che l'infezione da Hp associata ad acidosoppressione da inibitori di pompa protonica possa determinare gastrite atrofica, potenziale causa di carcinoma. Tuttavia, questa eventualità è stata rilevata dopo esposizione inusualmente intensa e protratta ad acidosoppressione (trattamento ininterrotto con 20-40 mg di omeprazolo-die per



una durata media di 5 anni) ed è contraddetta da altri studi che impiegavano le stesse dosi di omeprazolo in soggetti con MRGE Hp-positivi e non rilevavano né atrofia gastrica né metaplasma.

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

### Note interpretative

Nella nota (dato questo che tiene conto dell'alta specificità e sensibilità dei sintomi pirosi retrosternale e rigurgito per la diagnosi di MRGE), non viene fatta menzione della necessità di documentare strumentalmente la diagnosi di MRGE. L'esofagite è solo una possibile manifestazione della malattia, la cui diagnosi è sostanzialmente clinica.

Altro dato importante è la durata di un anno del trattamento nei casi previsti (ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa recidivante MRGE con o senza esofagite recidivante), durata che è indicativa e non imperativa.

E' sottolineata la non rimborsabilità dei farmaci antisecretori in caso di eradicazione da infezione da HP per la dispepsia in assenza di ulcera (test and treat). Viene invece consigliata la eradicazione nei soggetti con MRGE in caso di presenza di gastrite cronica grave istologicamente documentata, o in trattamento ininterrotto con IPP.



## FAQ nota 48

### ***In caso di malattia da reflusso gastroesofageo per la rimborsabilità dell'IPP secondo nota 48 è necessaria una diagnosi strumentale?***

No, non è necessaria una diagnosi strumentale (EGDS), in quanto questa servirebbe soltanto a diagnosticare una eventuale presenza di esofagite, la quale è soltanto una manifestazione della malattia (presente soltanto nel 40% circa dei casi), la cui diagnosi è essenzialmente clinica, data l'alta specificità e sensibilità dei sintomi, non vi è alcuna necessità di eseguire un esame endoscopico, a meno che non siano presenti i cosiddetti segni di allarme (età superiore a 45 anni, una disfagia, un dimagrimento, una anemizzazione). Anche in questi casi però l'esame endoscopico non serve a fare diagnosi di MRGE, bensì ad escludere eventuali patologie neoplastiche.

### ***Quando è possibile prolungare la terapia con IPP secondo nota 48 oltre le 4-6 settimane?***

Ciò è possibile nel caso in cui vi sia un'ulcera peptica recidivante HP negativa (è presumibile che un'ulcera peptica HP positiva una volta eseguita l'eradicazione non recidivi più).

In caso di MRGE recidivante, anche in assenza di esofagite. Cioè se il nostro paziente, una volta eseguita la terapia per le quattro o sei settimane secondo lo schema a scalare (step-down), alla sospensione ha una recidiva anche soltanto sintomatologica (pirosi retrosternale - rigurgito), si può secondo nota riprendere la terapia sino ad un anno ed a questa data rivalutare il paziente e se è il caso (ulteriore recidiva sintomatologica) proseguire il trattamento.

### ***Nel caso in cui il paziente è HP positivo ed abbia una dispepsia non ulcerosa o una gastrite, è possibile secondo la nota 48 prescrivere una terapia eradicante (test and treat - IPP + antibiotici)?***

No, non è possibile avere la rimborsabilità degli IPP secondo la nota 48, in quanto questa è prevista solo nel caso in cui vi sia una infezione da HP in soggetti con ulcera peptica concomitante, oppure una MRGE con gastrite cronica istologicamente documentata in soggetti in terapia ininterrotta con IPP.

## Nota AIFA 66

### Fans non selettivi:

- Aceclofenac
- Acetametacina
- Acido mefanemico
- Acido tiaprofenico
- Amtolmetina guacile
- Cinnoxiam
- Dexibuprofene
- Diclofenac
- Diclofenac + misoprostolo
- Fentiazac
- Flurbiprofene
- Furprofene
- Ibuprofene
- Indometacina
- Ketoprofene
- Lornoxicam
- Meloxicam
- Nabumetone
- Naprossene
- Nimesulide
- Oxaprozina
- Piroxicam
- Proglumetacina
- Sulindac
- Tenoxicam

### Coxib:

- Celecoxib
- Etoricoxib
- Valdecoxib

La prescrizione dei Fans non selettivi a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni patologiche:

- artropatie su base connettivica;
- osteoartrosi in fase algica o infiammatoria;
- dolore neoplastico;
- attacco acuto di gotta.



La prescrizione dei Coxib (Fans inibitori selettivi della ciclossigenasi 2) a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:

- trattamento dei sintomi algici e infiammatori in pazienti affetti da osteoartrosi o artrite reumatoide ad alto rischio per complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore (emorragie, perforazioni, ostruzione pilorica) ove trattati cronicamente con Fans non selettivi (vedi anche nota 1).

L'associazione dei Coxib con gli inibitori di pompa o con misoprostolo non è rimborsato dal SSN (vedi anche nota 1).

### ***Motivazioni e criteri applicativi***

## **FANS**

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

I Fans sono gravati da un'incidenza di effetti gastrointestinali sfavorevoli (ulcera peptica e sue complicanze; emorragie).

Il rischio di ospedalizzazione per una complicanza grave e potenzialmente fatale è stimato fra l'1 e il 2% per anno.

Questa incidenza aumenta nei soggetti a rischio, come specificato nella nota 1. Per questo motivo uno dei Fans in nota associa come gastroprotettore il misoprostolo e, pertanto, va riservato ai pazienti a rischio. I Fans possono inoltre ridurre l'efficacia degli antiipertensivi e dei diuretici, e, in soggetti predisposti e in associazione con altri farmaci nefrolesivi, determinare o aggravare insufficienza renale.

## **COXIB**

Comparativamente efficacia e tollerabilità dei Coxib: lo studio CLASS, che ha comparato il celecoxib con ibuprofene e diclofenac, e lo studio Vigor, che ha comparato rofecoxib con naprossene.

Ambedue i Coxib, secondo il parere dei ricercatori, hanno dimostrato un'efficacia analoga e una minore tossicità gastrointestinale rispetto ai Fans non selettivi prescelti. Purtroppo entrambi gli studi presentano problemi di interpretazione che mettono in discussione questa conclusione. Lo studio Class è stato criticato per il modo con il quale è stato condotto ed ha analizzato i dati. Non solo, ma l'obiettivo dello studio che era quello di dimostrare per il celecoxib una minore gastrolesività rispetto ai Fans



tradizionali, è di fatto fallito, essendo l'incidenza di ulcere complicate (l'end-point principale dello studio) analoga per i due trattamenti.

Nello studio Vigor, invece, pur dimostrando il rofecoxib una minore incidenza di effetti indesiderati gastro-duodenali (l'end-point primario combinato era costituito dall'incidenza complessiva di ulcere complicate e ulcere sintomatiche) rispetto al naprossene si riscontrava un inaspettato ma significativo aumento di eventi trombotici cardiovascolari gravi nei pazienti trattati con rofecoxib.

I risultati degli studi Class e Vigor hanno stimolato l'esecuzione di numerosi altri studi volti a chiarire il rapporto beneficio/rischio dei Coxib.

In particolare su due aspetti fondamentali: la reale minore gastrolesività e la possibile maggiore tossicità cardiovascolare rispetto ai Fans tradizionali.

La selettività per la Cox 2, infatti, potrebbe essere un'arma a doppio taglio.

Potrebbe da un lato garantire una riduzione del rischio di tossicità gastrointestinale, ma di converso essere anche responsabile di un incremento della frequenza di fenomeni tromboembolici e/o della mortalità totale, vista la più alta prevalenza degli eventi cardiovascolari rispetto a quelli gastrointestinali gravi. Per quanto attiene la dimostrazione di una minore gastrolesività da parte dei Cox 2 inibitori selettivi, vanno considerati due studi recenti. Il primo è una revisione sistematica di 9 studi clinici (durata maggiore di 12 settimane) che hanno paragonato il celecoxib con i Fans non selettivi. I pazienti trattati con celecoxib hanno mostrato una minore incidenza di interruzioni del trattamento dovute a sintomi gastrointestinali rispetto a quelli trattati con Fans tradizionali (6,2% vs 23%), ma tale vantaggio non veniva confermato se si consideravano tutte le cause di interruzione del trattamento. Ancora, i pazienti trattati con celecoxib presentavano una minore incidenza di ulcere gastro-duodenali rilevate routinariamente all'endoscopia eseguita alla fine delle 12 settimane di trattamento. Detta incidenza risultava essere del 6,2% nei pazienti trattati con celecoxib, del 12% nei pazienti trattati con celecoxib + aspirina, del 25% nei pazienti trattati con Fans tradizionali e del 26% nei pazienti trattati con Fans tradizionali + aspirina.

L'incidenza delle gravi complicanze (emorragia, perforazione, ostruzione) era, invece, analoga tra i pazienti trattati con celecoxib (2,7%) e quelli che utilizzavano ibuprofene o diclofenac (5%), dimostrando così come la scelta dell'end-point terapeutico sia fondamentale per valutare correttamente comparativamente questi farmaci.

Il secondo è uno studio osservazionale sull'emorragie gastrointestinali occorse in oltre 40.000 pazienti anziani trattati con Fans non selettivi o selettivi e 100.000 controlli. Rispetto ai controlli non utilizzatori di Fans, lo studio dimostra un aumentato rischio di emorragie gastrointestinali nei pazienti trattati con Fans non selettivi (RR 4), diclofenac + misoprostolo (RR 3) e rofecoxib (RR 1.9) ma non con celecoxib (RR 1).

I risultati di questi due studi sembrano confermare il dato che i Cox 2 inibitori selettivi presentano una minore gastrolesività rispetto ai Fans tradizionali, ma anche che tale migliore tollerabilità è dimostrata solo quando si considerano end-point combinati (ulcere endoscopiche e sintomatiche). Mancano dati certi su una minore incidenza di ulcere complicate (emorragie, perforazione, ostruzione), il parametro di valutazione più rilevante.

Inoltre, non è chiaro se questa migliore tollerabilità possa essere mantenuta nei pazienti in trattamento con ASA evenienza necessaria e frequente nella fascia di pazienti ai quali viene prescritto un Fans. Quello che è certo è che la selettività per la Cox 2 non è una garanzia di una minore gastrolesività.

In uno studio recente su pazienti che avevano presentato un sanguinamento gastrico da Fans, la ricorrenza di un episodio emorragico si è verificata nel 4,9% di pazienti trattati con celecoxib, e nel 6,4 % di quelli trattati con diclofenac + omeprazolo, una differenza statisticamente non significativa. Per quanto attiene al possibile rischio di un incremento di eventi trombotici vascolari nei pazienti in trattamento con Coxib, i dati disponibili sono ancora controversi. L'incremento degli eventi avversi cardiovascolari riscontrati nello studio Vigor può essere casuale o attribuibile ad un effetto cardio-protettivo del naprossene o ad un effetto pro-trombotico vero e proprio del rofecoxib.

Quest'ultimo meccanismo potrebbe risultare plausibile in quanto i Cox 2 inibitori selettivi agiscono inibendo la sintesi delle prostacicline nella parete vascolare ma non quella del trombossano a livello piastrinico, causando così uno slittamento della bilancia emostatica verso uno stato pro-trombotico.

Va infine tenuto presente come i Coxib possano incrementare la pressione arteriosa sistemica e quindi aumentare nel lungo termine il rischio cardiovascolare. Non vi sono differenze sostanziali nel profilo di sicurezza a tra Fans non selettivi e Cox 2 inibitori selettivi in merito alla potenziale nefrotossicità e agli altri eventi avversi.

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

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



gravi effetti indesiderati di natura tromboembolica (ictus e IMA) rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Alla luce di quanto sopra esposto appare chiaro come i dubbi avanzati sul profilo di sicurezza cardiovascolare del rofecoxib (e degli altri Coxib) appaiono tutt'altro che infondati e richiedano un riesame complessivo del rapporto beneficio/rischio di tutti i Coxib.

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

## Note interpretative

La prescrizione dei Fans può essere effettuata nella osteoartrosi anche in assenza di sintomatologia algica. Per definizione l'osteoartrosi (Osteoarthritis per gli anglosassoni) è un processo infiammatorio cronico ed è l'infiammazione a condizionare l'evoluzione della malattia. Pertanto ne appare indicato l'utilizzo in tutte le fasi della patologia in quanto la nota recita "osteoartrosi in fase algica o infiammatoria". La diagnosi di osteoartrosi può essere effettuata su base clino/anamnestica senza l'obbligatorio supporto di esami strumentali.

L'artrosi (osteoarthritis per gli anglosassoni) è caratterizzata da un processo patologico di natura degenerativo-flogistica che origina dallo squilibrio tra fenomeni catabolici e fenomeni riparativi a livello della cartilagine articolare. E' tuttavia l'infiammazione che, tendendo a cronicizzare, condiziona l'evoluzione della malattia.

La diagnosi di osteoartrosi può essere effettuata su base clinico-anamnestica senza l'obbligatorio supporto di esami strumentali.

In corso di osteoartrosi, la prescrizione di un Fans o di un Coxib può essere effettuata anche in assenza di franca sintomatologia algica.

L'utilizzo di questi farmaci, pertanto, appare indicato in tutte le fasi della malattia anche in base a quando la nota recita: "osteoartrosi in fase algica o infiammatoria".

La rimborsabilità viene limitatata ai pazienti ad alto rischio di gravi complicanze GI superiori (emorragie, perforazioni, ostruzione pilorica) qualora venissero trattati cronicamente con Fans non selettivi. Inoltre l'associazione dei Coxib con gli inibitori di pompa non è rimborsata.

In merito al secondo periodo (prescrizione di Coxib) viene evidenziata la seguente criticità: come individuare i pazienti a rischio. Poiché la nota rimanda per questa individuazione alla nota 1, si conviene che sono identificati come soggetti a rischio (storie di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante; concomitante terapia con anticoagulanti; oltre 75 anni di età) e che tale identificazione può avvenire in base a criteri clinico-anamnestici. Pertanto, l'identificazione di pazienti a rischio sono da intendersi anche quelli le cui condizioni sono riportate nella nota 1.

In particolare, secondo la letteratura più accreditata, i pazienti a rischio di gravi complicanze GI sono:

- i pazienti in età avanzata;
- storia di ulcera peptica;
- sanguinamento GI superiore;
- ospedalizzazione pregressa per complicanze GI;
- disabilità correlata a patologie reumatiche;
- alte dosi o politerapie con Fans;
- uso concomitante di cortisonici;
- precedenti effetti collaterali GI;
- storia pregressa di patologie CV;
- concomitante uso di gastroprotet.-antisecret.

Per quanto riguarda i pazienti con artrite reumatoide si può ritenere che, tenuto conto che nella quasi totalità dei casi si utilizzano i corticosteroidi anche per i trattamenti di lunga durata, questi rientrano anche in caso di trattamenti pregressi in condizione di alto rischio.

Potenziali fattori di rischio	FANS non selettivi RR
Storia di ulcera gastroduodenale	17.1 (10.0-29.6)
Ulcera complicata	2.4 (2.2-2.7)
- prima complicanza	4.8 (4.0-5.6)
- complicanze successive	
Età	5.5 (4.6-6.6)
- > 60	3.5 (2.5-4.1)
- 60-75	8.9 (4.0-10.2)
- > 75	
Uso concomitante di steroidi	2.2 (1.8-14.6)
Uso concomitante di anticoagulanti	6.4 (2.8-14.6)
Malattie cardiovascolari	1.8 (1.1-3.2)
Elevate dosi di FANS	9.0 (5.7-14.2)
Politerapia con FANS	7.0 (5.2-13.5)

## Nota AIFA 78

### **Colliri antiglaucoma**

Apraclonidina  
Brimonidina  
Brinzolamide  
Dorzolamide  
Latanoprost  
Travoprost  
Bimatoprost  
Dorzolamide + timololo  
Latanoprost + timololo

La prescrizione a carico del SSN su diagnosi e piano terapeutico, di strutture specialistiche delle aziende sanitarie, è limitata alle seguenti condizioni:

- in monoterapia:  
nel trattamento del glaucoma in pazienti per i quali i  $\beta$ -bloccanti sono inefficaci o controindicati;
- in associazione:  
nei pazienti per cui la monoterapia risulti terapeuticamente insufficiente.

Il trattamento a base di  $\beta$ -bloccanti va considerato di prima scelta, seguito, ove necessario, dalla monoterapia con uno dei principi attivi elencati o dalla terapia associata.

### **Motivazioni e criteri applicativi**

La moderna strategia della terapia del glaucoma cronico semplice ad angolo aperto, come suggerita dall'European glaucoma society, prevede l'impiego di un farmaco in monoterapia per il raggiungimento della target pressure individuata per ciascun paziente. Se il primo farmaco usato non è efficace nel ridurre la pressione intraoculare o se non è tollerato, si sostituisce con un altro farmaco. Se invece il primo farmaco è ben tollerato ed efficace, ma non sufficiente a raggiungere la target pressure, le linee-guida prevedono l'aggiunta di un altro farmaco a quello in uso. Questi concetti sono ribaditi anche nelle linee guida dell'American Academy of Ophthalmology. Inoltre, nel proseguimento con la terapia, in caso di progressione dei danni al nervo ottico ed al campo visivo, la target pressure dovrebbe essere rivalutata; ulteriori aggiustamenti della target pressure potrebbero essere presi in

considerazione se il paziente è rimasto stabile per almeno cinque anni o in presenza di effetti collaterali.

### **Note interpretative**

- La nota AIFA 78 non può essere gestita dal MMG ma dallo specialista.
- Per i pazienti già in trattamento con qualunque farmaco prima del 19 novembre 2004 e con diagnosi accertata a mezzo campo visivo e misurazione pressione oculare, il MMG continua la prescrizione posta precedentemente in essere fino al primo controllo successivo al 19 novembre 2004 che dovrà essere effettuato presso i centri specialistici autorizzati alla redazione del piano terapeutico secondo quanto previsto dalla determinazione AIFA 23 dicembre 2004. La nota ha validità immediata per i nuovi casi.
- Tuttavia, dall'1 luglio 2005, nella Regione Sicilia la nota dovrà essere applicata in modo indifferenziato sia per i nuovi che per i casi in trattamento antecedentemente al 19 novembre 2004.
- La durata dei piani terapeutici rilasciati dai centri autorizzati con i farmaci soggetti alla nota 78 deve tenere conto della natura clinico-fisica del collirio, che, secondo le buone norme di conservazione e uso, deve essere consumato entro 15 giorni dall'apertura.
- Sarebbe necessario effettuare screening per i soggetti con elevati livelli pressori in trattamento con antiipertensivi orali perché a rischio di sviluppare glaucoma a causa di una eccessiva diminuzione della pressione diastolica.



## **Nota AIFA 84**

### ***Farmaci attivi sui virus erpetici:***

Aciclovir  
Brivudin  
Famciclovir  
Valaciclovir

La prescrizione a carico del SSN in soggetti immunocompetenti è limitata alle seguenti condizioni:

### ***Virus herpes simplex***

trattamento delle infezioni genitali acute:

- aciclovir, famciclovir, valaciclovir;

profilassi e trattamento delle recidive a localizzazione genitale:

- aciclovir, famciclovir, valaciclovir;
- cheratite erpetica:
- aciclovir;

trattamento della stomatite in età pediatrica:

- aciclovir.

### ***Virus varicella-zoster***

trattamento della varicella:

- aciclovir;

trattamento delle infezioni da H. Zoster cutaneo:

- aciclovir, famciclovir, valaciclovir, brivudin.

La prescrizione dei farmaci attivi sui virus erpetici non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate nei pazienti immunocompetenti (v. Herpes Labialis).



## ***Motivazioni e criteri applicativi***

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

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

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

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

Gli schemi raccomandati di terapia sono:

### *prima infezione*

- aciclovir: 400 mg x 3/die per 7-10 giorni;
- valaciclovir: 500 mg x 2/die per 7-10 giorni (\*);
- famciclovir: 250 mg x 3/die per 7-10 giorni;

### *recidive*

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

In modo analogo, esistono trial che dimostrano l'efficacia di aciclovir vs placebo per la profilassi delle recidive dell'herpes genitale, così come l'equivalenza di valaciclovir e famciclovir con l'aciclovir.

Gli scopi della profilassi dell'herpes genitale sono:

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

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

- aciclovir: 400 mg x 2/die;
- valaciclovir: 500-1.000 mg die;
- famciclovir: 250 mg x 2/die.

Il vantaggio di famciclovir e valaciclovir rispetto ad aciclovir è nella posologia, con un minor numero di assunzioni giornaliere e/o giorni di trattamento. Per quanto concerne la terapia della varicella, l'aciclovir è il farmaco di riferimento, il primo ad essere introdotto negli anni '80. Non vi sono studi clinici controllati dell'equivalenza di valaciclovir e famciclovir con aciclovir. Questi ultimi due farmaci non sono autorizzati per il trattamento della varicella.

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

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

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

Brivudin è un analogo nucleosidico primidinico (a differenza di aciclovir che è un analogo nucleosidico purinico) registrato per la sola indicazione dell'infezione da herpes zoster.

Gli studi registrativi di brivudin dimostrano una riduzione statisticamente significativa (da 7 a 13 ore rispetto all'aciclovir) del tempo di eruzione di nuove lesioni vescicolose da virus varicella-zoster. Il tempo di crostizzazione delle lesioni e di scomparsa del dolore associato alla fase acuta sono simili per brivudin e aciclovir. E' inoltre suggerita la possibile riduzione dell'incidenza (ma non della durata) delle lesioni vescicolose. Uno studio ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa della neurite post-erpetica in soggetti trattati con brivudin vs aciclovir.

Gli schemi raccomandati di terapia sono:

- aciclovir: 800 mg x 5/die;
- valaciclovir: 1.000 mg x 3/die;
- famciclovir: 250-500 mg x 3/die;
- brivudin 125 mg x 1/die.

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

### **Note interpretative**

Si sottolinea la non prescrivibilità a carico del SSN dei farmaci attivi sui virus erpetici per l'herpes labiale e l'herpes labiale recidivante, non ravvisandosi nella letteratura nazionale e internazionale evidenze di efficacia degli stessi.

---

(\*) Un recente studio ha dimostrato l'equivalenza dei trattamenti per 3 vs. 5 giorni.  
(2006.15.1269)



## DECRETI ASSESSORIALI

### ASSESSORATO DELLA SANITA'

DECRETO 6 aprile 2006.

#### **Approvazione del documento "Le note AIFA a maggiore impatto e complessità".**

IL DIRIGENTE GENERALE DELL'ISPettorato REGIONALE SANITARIO

Visto lo Statuto della Regione;

Vista la legge n. 833/78;

Vista la legge regionale n. 6/81;

Visto il decreto legislativo n. 502/92, riguardante il riordino della disciplina della materia sanitaria a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421;

Visto il decreto legislativo n. 539 del 30 dicembre 1992, art. 8, concernente i medicinali vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri ed equiparati o di medici specialisti;

Vista la legge n. 537/93, riguardante interventi correttivi di finanza pubblica ed, in particolare, per la farmaceutica, l'art. 8, comma 10, come modificato dall'art. 166 della legge n. 311/2004;

Visto il provvedimento ministeriale 30 dicembre 1993, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana 31 dicembre 1993, n. 306 e successive modifiche ed integrazioni, in ordine alla riclassificazione dei medicinali, ai sensi dell'art. 8, comma 10, della citata legge n. 537/93 e successive modificazioni;

Viste le leggi regionali nn. 30/93, 33/94 e 34/95 e relativi decreti attuativi;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito con modificazioni nella legge 8 agosto 1996, n. 425, che stabilisce tra l'altro che la "prescrizione dei medicinali rimborsabili a carico del servizio sanitario nazionale sia conforme alle condizioni ed alle limitazioni previste dalla Commissione unica del farmaco";

Visto il decreto ministeriale 22 dicembre 2000, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, serie generale, n. 7 del 10 gennaio 2001, di revisione delle "note" e successive modifiche ed integrazioni;

Vista la determinazione AIFA 29 ottobre 2004 pubblicata nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 259 del 4 novembre 2004, recante le "Note AIFA 2004" e il "Prontuario della distribuzione diretta per la presa in carico e la continuità assistenziale ospedale - territorio (PHT) e successive modificazioni";

Visto il decreto n. 6267 del 19 settembre 2005, recante "Linee guida per la prescrizione dei farmaci a carico del SSN e regolamento delle contestazioni in applicazione dell'art. 1, comma 4, della legge n. 425/96";

Visti i decreti n. 7272 del 30 gennaio 2006 e n. 7459 del 23 febbraio 2006, con il quale è stato aggiornato l'elenco dei medicinali soggetti e non a note AIFA la cui prescrizione deve essere effettuata su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati e sono stati individuati detti centri;

Visti gli atti ufficiali prodotti in occasione del convegno tenutosi a Pergusa (Enna) il 2 aprile 2005, in collaborazione con l'Istituto di farmacologia dell'Università di Catania, oggetto della pubblicazione "Le note AIFA maggior impatto e complessità" a cura di questo dipartimento IRS;

Considerato che il suddetto lavoro scaturisce dal confronto di tutte le principali figure coinvolte nel processo assistenziale e dalle rappresentazioni di categoria regionali e provinciali della medicina generale che, secondo una metodologia condivisa, ha consentito di identificare alcune tra le più frequenti problematiche connesse all'interpretazione ed applicazione delle "Note AIFA" a maggiore impatto e complessità e di individuare le soluzioni ritenute più coerenti con il contenuto scientifico e regolatorio delle stesse note;

Ritenuto, pertanto, di potere assumere detta pubblicazione quale linea di indirizzo per una uniforme ed omogenea interpretazione ed applicazione delle "Note AIFA" oggetto di trattazione, nella corrente pratica medica-prescrittiva;

Ritenuto, altresì, di dovere apportare al testo oggetto della pubblicazione in parola, alcune rettifiche rese necessarie a seguito di intervenute modificazioni nel contenuto delle "Note" e di refusi e/o errori segnalati dagli autori del testo;

Visti gli atti d'ufficio;



Decreta:

### **Articolo unico**

Per le motivazioni di cui in premessa, che qui si intendono confermate, è approvato il documento "Le Note AIFA a maggiore impatto e complessità", allegato al presente decreto, costituendone parte integrante con le seguenti modifiche:

- alla pag. 7, con riferimento alle note 1-48-66 (indicazioni relative all'apparato G.E.) dopo "Prof. Mangiameli Andrea" inserire "Prof. Bagnato Gianfilippo (specialista);
- alla pag. 27, con riferimento alla nota 13 al paragrafo "Ipolipemizzanti" dopo "fluvastatina" inserire "lovastatina" e al paragrafo "dislipidemie familiari" dopo "fluvastatina" inserire "lovastatina";
- alla pag. 27, con riferimento alla nota 13 al paragrafo "dislipidemie familiari" dopo "simvastatina" inserire "simvastatina + ezetimibe";
- alla pag. 28, con riferimento alla nota 13 al paragrafo "ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta" dopo "fluvastatina" inserire "lovastatina" e dopo "simvastatina" inserire "simvastatina + ezetimibe";
- alla pag. 28, con riferimento alla nota 13 al paragrafo "in soggetti con pregresso infarto del miocardio (prevenzione secondaria)" dopo "rosuvastatina (40 mg)" inserire "e delle associazioni di simvastatina + ezetimibe";
- alla pag. 28, con riferimento alla nota 13 al paragrafo "in soggetti con pregresso infarto del miocardio (prevenzione secondaria)" dopo "primaria e secondaria." inserire "Il riferimento all'età di 69 anni delle carte del rischio, si deve intendere 69 anni ed oltre; per i nuovi trattamenti nei soggetti con più di 69 anni il medico valuta e definisce le condizioni ed i fattori di rischio giustificativi dell'impiego delle statine.";
- alla pag. 30, al 10° rigo "due", leggasi "tre" e dopo "simvastatina" inserire "e lovastatina";
- alla pag. 33, al paragrafo "FH definito" al secondo rigo "> di 16" leggasi "< di 16";
- alla pag. 33, al paragrafo "FH probabile" al quinto rigo "> di 16" leggasi "< di 16";
- alla pag. 36, al 7° e al 22° rigo dopo "fluvastatina" inserire "lovastatina" e dopo "simvastatina" inserire "simvastatina + ezetimibe";
- alla pag. 37, al 27° rigo "valori di LDL-C > 130 in prevenzione secondaria" leggasi "valori di LDL-C >100 mg/dl in prevenzione secondaria";
- alla pag. 37, al 31° rigo dopo "fluvastatina" inserire "lovastatina" e dopo "simvastatina" inserire "simvastatina + ezetimibe";
- alla pag. 38, al 4° rigo dopo "rosuvastatina (40 mg)" inserire "e delle associazioni di",
- alla pag. 38, al 27° rigo "w-3" leggasi "omega-3";
- alla pag. 38, al 27° rigo "w-3" leggasi "omega-3";
- alla pag. 39, al 7° rigo dopo "rosuvastatina (40 mg)" inserire "e delle associazioni di simvastatina + ezetimibe".

Il presente decreto verrà inviato alla *Gazzetta Ufficiale* della Regione siciliana per la pubblicazione.

Palermo, 6 aprile 2006.

CIRIMINNA