



NOTE CUF RELATIVE ALLA PRESCRIVIBILITA'

APPORRE ACCANTO AL NOME DEL FARMACO PRESCRITTO L'INDICAZIONE DELLA RELATIVA NOTA E CONTROFIRMARLA

01 - **NOTA CUF 01 CLASSE A**

limitatamente alla seguente indicazione:

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

PRINCIPI ATTIVI (secondo le indicazioni autorizzate - vedi scheda tecnica):

Misoprostolo; Lansoprazolo; Omeprazolo; Pantoprazolo; Rabeprazolo.

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI

Si considerano soggetti a rischio:

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

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

Il Misoprostolo e' stato il primo farmaco di cui si e' dimostrata l' efficacia nel ridurre l' incidenza degli eventi avversi gastrointestinali (ADR) da FANS. Un trial di grandi dimensioni (8.853 pazienti) ha dimostrato la riduzione di incidenza delle complicanze gravi (perforazione, emorragia, ostruzione pilorica); (2>); una meta-analisi di 24 trial ha

dimostrato una riduzione di incidenza delle ulcere gastriche (NNT=8) e delle ulcere duodenali (NNT=30) (3).

Il misoprostolo ha pero' una tollerabilita' mediocre (dispepsia, dolore addominale, diarrea); nel trial citato (2) i pazienti che sospendevano il trattamento per disturbi gastrointestinali erano piu' numerosi fra quelli trattati con misoprostolo piu' FANS (27,4 per cento) che fra quelli trattati con FANS piu' placebo (20,1 per cento - p minore 0,001). Numerosi trial hanno dimostrato che nei soggetti trattati con FANS, dosi standard di inibitori di pompa protonica riducono significativamente l' incidenza di ulcere gastriche e duodenali rispetto al placebo (4 - 6).

L' omeprazolo e' stato confrontato con ranitidina (7) e con misoprostolo (8) in due trial con uguale disegno. In tutti e due i trial venivano studiati i soggetti che seguitavano il trattamento con FANS e avevano gia' un' ulcera in atto o almeno 10 erosioni, gastriche o duodenali. In entrambi i trial l'omeprazolo era piu' efficace del farmaco di confronto (rispettivamente, ranitidina e misoprostolo) nel guarire le ulcere e nel prevenire le recidive.

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

02 - NOTA CUF 02 CLASSE A

limitatamente alle seguenti indicazioni:

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

PRINCIPI ATTIVI:

Acido chenoursodesossicolico; Acido tauroursodesossicolico;
Acido ursodesossicolico.

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI

Le prime tre indicazioni si riferiscono a epatopatie croniche

nelle quali modificazioni quali-quantitative della funzione biligenetica hanno un ruolo patogenetico molto importante, determinando alterazioni anatomiche e funzionali del fegato (epatopatie colestatiche). L'impiego degli acidi urso- e taurourso-desossicolico nelle epatopatie croniche colestatiche e' limitato a quelle per le quali si trovano in letteratura evidenze di efficacia terapeutica in termini di miglioramenti anatomici, clinici e di sopravvivenza significativi o - nel caso di malattie prive di altre terapie utili - anche marginali. Tali evidenze, non univoche(1) ma nettamente prevalenti (2-5) per la cirrosi biliare primitiva (l'acido ursodesossicolico e' stato recentemente approvato per la terapia di questa malattia dalla Food and Drug Administration), sono meno chiare ma non inisistenti per le altre epatopatie colestatiche in nota(5-7).

Le sperimentazioni controllate e randomizzate hanno invece dimostrato che l'acido ursodesossicolico non e' efficace nelle epatiti croniche virali, nelle quali non favorisce l'eliminazione dell'RNA del Virus Ce non migliora lesioni istologiche. (5,8-10).

La calcolosi colesterinica potenzialmente trattabile con acidi biliari e' caratterizzata da calcoli singoli o multipli (diametro uguale o inferiore a 1 cm), radiotrasparenti, con colecisti funzionante, pazienti non obesi con sintomatologia modesta (coliche non molto frequenti o severe).

Altra indicazione e' la presenza in colecisti di frammenti di calcoli post-litotripsia.

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

05 - NOTA CUF 05 CLASSE A

limitatamente alle seguenti indicazioni:

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

PRINCIPI ATTIVI:

Pancrelipasi; Pancreatina.

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI

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

L'acidita' gastrica ed il calore possono inattivare le preparazioni contenenti enzimi pancreatici che dovrebbero essere assunti durante i pasti e con bevande non calde.

Attualmente le preparazioni disponibili sono "gastroprotette" per cui non serve associare alla supplementazione di enzimi pancreatici anche inibitori della secrezione acida gastrica o antiacidi. La posologia e' regolata sulla base del numero di scariche alvine, la consistenza e la quantita' delle feci riferite dal paziente che assume la terapia sostitutiva con gli enzimi pancreatici. Gli enzimi pancreatici possono provocare irritazione perianale, se assunti in dosaggio eccessivo e periorale e se trattiene in cavita' orale.

Possono anche causare nausea, vomito, gonfiore addominale e, raramente, iperuricemia ed iperuricosuria.

08 - NOTA CUF 08 CLASSE A

limitatamente alla seguente indicazione:

- carenza primaria di carnitina.

PRINCIPIO ATTIVO:

Levocarnitina (solo confezioni orali da 2 grammi).

Registro USL

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI

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

puo' verificarsi durante trattamento dialitico. Sono state pubblicate 3 ricerche (4-6) (anche se condotte in un numero limitato di pazienti), in cui e' stata dimostrata la possibilita' di ridurre la posologia dell' eritropoietina in circa il 50 per cento dei casi trattati con 1 grammo di levocarnitina per via endovenosa a fine dialisi.

La levocarnitina puo' pertanto essere usata in regime ospedaliero anche domiciliare, quando sia stato ottimizzato l' apporto di ferro, per ridurre la posologia della eritropoietina e per migliorare l' insufficiente risposta alla terapia con eritropoietina che si verifica in alcuni pazienti. Il trattamento con levocarnitina dovrebbe essere sospeso se, dopo 4 mesi di terapia, non sia stato possibile dimostrare una riduzione della posologia dell' eritropoietina.

09 - **NOTA CUF 09 CLASSE A**

limitatamente alle seguenti indicazioni:

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

PRINCIPIO ATTIVO:

Ticlopidina.

Il Registro USL e' abolito.

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI

E' stato dimostrato che l'associazione tra ticlopidina e ASA e' piu' efficace della sola aspirina o della terapia anticoagulante orale nel prevenire le ristenosì delle angioplastiche coronariche a cui e' stato applicato uno stent (1,2). La ticlopidina esercita un' azione antiaggregante (con meccanismo differente da quello dell' ASA) che si manifesta nella riduzione di eventi ischemici in gruppi di pazienti affetti da patologia vascolare in vari distretti arteriosi.

Dal momento che la documentazione scientifica a favore dell'ASA continua ad essere preponderante (3,4) rispetto a quella della ticlopidina e che, alla luce delle indicazioni proposte nelle principali linee-guida internazionali (5-8), il rapporto costo-beneficio e' decisamente a favore dell' ASA, e' preferibile prescrivere l'ASA a basse dosi a tutti i pazienti

per i quali e' indicato un trattamento antiaggregante, riservando la ticlopidina per coloro che non possono assumere l' ASA per vari motivi.

10 - **NOTA CUF 10 CLASSE A**

limitatamente alla seguente indicazione:

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

PRINCIPI ATTIVI:

Acido folico; Cianocobalamina; Idrossocobalamina.

11 - **NOTA CUF 11 CLASSE A**

(*) limitatamente alle seguente indicazione:

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

PRINCIPIO ATTIVO:

Calcio folinato; Levofolinato; Mefolinato.

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI

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

- a) nelle forme orali ed in quelle iniettabili per uso ospedaliero, per contrastare la tossicita' a livello del midollo emopoietico, della mucosa gastrointestinale e della cute dopo somministrazione a scopo antitumorale del metotrexato, antagonista della diidrofolato redattasi;
- b) nelle forme iniettabili per uso ospedaliero, in associazione a 5FU per modularne l' efficacia terapeutica.

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

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

12 - **NOTA CUF 12 CLASSE A**

limitatamente alle seguenti indicazioni:

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

PRINCIPI ATTIVI

(secondo le indicazioni autorizzate - vedi scheda tecnica):
Eritropoietina alfa; Eritropoietina beta.

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

Registro USL.

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI

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

13 - **NOTA CUF 13 CLASSE A**

limitatamente alle seguenti indicazioni:

- Dislipidemie familiari

PRINCIPI ATTIVI:

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

- Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta:

* in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore;

* in pazienti con cardiopatia ischemica.

PRINCIPI ATTIVI

(secondo le indicazioni autorizzate - vedi scheda tecnica):
Atorvastatina; Cerivastatina; Fluvastatina; Pravastatina;
Simvastatina.

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI

La cardiopatia ischemica e' una patologia multifattoriale e pertanto la prevenzione primaria e secondaria non puo' limitarsi al trattamento dell'ipercolesterolemia, ne' deve essere intrapresa sulla base di un valore soglia decisionale, valido per tutti gli individui, a prescindere dalla storia clinica e dalla presenza di altri fattori di rischio coronarico. Infatti, i fattori di rischi hanno un ruolo combinato nell'aumentare le probabilita' che un individuo ha di incorrere in un evento cardiovascolare. Le principali linee-guida internazionali si sono ormai uniformate a questo concetto, proponendo che il giudizio sul trattamento della ipercolesterolemia sia conseguente a una valutazione complessiva del paziente a rischio di cardiopatia ischemica. Alcune propongono una valutazione del numero di fattori di rischio coesistenti (metodo semplice, di facile comprensione e applicazione, ma poco accurato perche' non distingue diversi livelli di gravita' di uno stesso fattore di rischio) e altre propongono di stimare il rischio sulla base della

gravita' di alcuni fattori di rischio, utilizzando apposite tavole per il calcolo del rischio coronarico che tengono conto di classi di eta', vari livelli di pressione arteriosa, colesterolemia, abitudine al fumo e presenza di diabete mellito. Per quanto riguarda la rimborsabilita' dei farmaci ipolipemizzanti, e' necessario distinguere tre livelli di trattamento:

dislipidemie familiari;

ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta:

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

DISLIPIDEMIE FAMILIARI

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

IPERCOLESTEROLEMIA NON CORRETTA DALLA SOLA DIETA:

- IN SOGGETTI A RISCHIO ELEVATO DI UN PRIMO EVENTO CARDIOVASCOLARE MAGGIORE

Vengono considerati a rischio elevato i soggetti senza un pregresso episodio di cardiopatia ischemica che, in base alla combinazione di 6 fattori (eta', sesso, diabete, fumo, valori di pressione arteriosa e di colesterolemia) abbiano un rischio maggiore del 20 per cento di sviluppare un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni.

Tale rischio puo' essere stimato utilizzando la carta del rischio coronarico elaborata da alcune societa' scientifiche europee (1). Sulla base delle linee-guida prodotte dalle societa' scientifiche europee i soggetti con rischio:

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

Solo per due molecole (lovastatina non in commercio in Italia e pravastatina) e' stato dimostrato che la riduzione dell' ipercolesterolemia e' associata alla riduzione dell' incidenza di eventi coronarici.

Nello studio WOSCOPS(2) 6.595 uomini di eta' compresa tra 45 e 65 anni e colesterolemia totale media pari a 272 +/- 22 mg/dL e colesterolemia LDL media di 192 +/- 17 mg/dL per quasi 5 anni sono stati trattati con 40 mg di pravastatina o placebo. Alla fine della ricerca e' stata dimostrata una riduzione della mortalita' dal 4,1 al 3,2 per cento (p = 0,051; riduzione assoluta del rischio (RAR) = 0,9 per cento; numero necessario da trattare (NNT)=111) dell' incidenza di infarto miocardico fatale e non fatale dal 7,9 al 5,5 per cento (p minore 0,001; RAR = 2,4 per cento; NNT = 42) e di interventi di rivascolarizzazione miocardica dal 2,5 all' 1,7 per cento (p=0,009; RAR=0,8 per cento; NNT=125).

- IN PAZIENTI CON CARDIOPATIA ISCHEMICA

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

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

Nel caso di pazienti che abbiano gia' avuto un infarto miocardico, la gravita' del rischio di un secondo evento viene definita dalla presenza di piu' fattori quali l' eta' avanzata, la presenza di disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione inferiore al 40 per cento), la presenza di ischemia (angina post-infartuale o ischemia alla prova da sforzo), di aritmie ventricolari (battiti ectopici ventricolari maggiore 10/ora oppure aritmie ventricolari ripetitive o sostenute) o la presenza di

fattori di rischio pre-esistenti (fumo, ipertensione arteriosa, diabete mellito, ipercolesterolemia totale, bassi valori di colesterolemia HDL, claudicatio intermittens) e puo' essere stimata utilizzando la carta del rischio post-infartuale elaborata sulla base dei dati di mortalita' ricavati su oltre diecimila pazienti italiani sopravvissuti ad un infarto miocardico(3). Nel caso in cui il laboratorio non fornisca il valore della colesterolemia LDL, se la trigliceridemia e' inferiore a 400 mg/dL, per calcolare la colesterolemia LDL, si puo' adottare la formula di Friedewald:

$$\text{colesterolemia LDL} = \text{colesterolemia totale} - \text{colesterolemia HDL} - (\text{trigliceridemia} / 5).$$

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

Alla fine della ricerca e' stata dimostrata una riduzione della mortalita' totale dal 14,1 all' 11,0 per cento (p minore 0,001; RAR=3,1; NNT=32) e una riduzione degli interventi di rivascolarizzazione dal 15,7 al 13,0 per cento (p minore 0,001; RAR=2,7 per cento; NNT=37).

I fibrati non sono inclusi tra i farmaci rimborsabili per i pazienti con ipercolesterolemia in quanto i risultati delle ricerche sono contraddittori. In una prima ricerca di prevenzione primaria con Gemfibrozil(7) era stata riscontrata una riduzione degli eventi cardiovascolari, ma un lieve aumento della mortalita'. Successivamente(8), con lo stesso principio attivo e' stata dimostrata, in pazienti

di sesso maschile con precedente infarto miocardico, una riduzione di eventi cardiovascolari, ma non della mortalita' totale. Piu' recentemente, con il Bezafibrato(9) e' stata riscontrata una riduzione della trigliceridemia e un aumento della colesterolemia HDL, senza alcuna riduzione della mortalita' e degli eventi cardiovascolari. In nessuna linea-guida viene fatto riferimento all' uso dei fibrati, ne' vi sono finora dati sufficienti per giustificare un trattamento farmacologico prescritto per ridurre la trigliceridemia o per aumentare i bassi valori di colesterolemia HDL, se non in caso di diagnosi di ipertrigliceridemia familiare, di dislipidemia mista o di diabete mellito.

15 - NOTA CUF 15 CLASSE A

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

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

PRINCIPIO ATTIVO: Albumina umana.

Il Registro USL e' abolito.

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI.

Il trattamento con albumina ha indicazioni non frequenti ed e' spesso soggetto ad uso incongruo, sia in ospedale che nella pratica extraospedaliera.

Secondo linee-guida non recenti elaborate da una Consensus Conference(1), l' albumina puo' trovare indicazione in pazienti in condizioni critiche con ipovolemia, ustioni estese, o ipoalbuminemia.

Piu' recentemente una meta-analisi di 23 sperimentazioni randomizzate in 1.149 pazienti in queste condizioni cliniche ha mostrato una maggiore mortalita' nei pazienti trattati con albumina che in quelli trattati con soluzioni di cristalloidi(2).

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

Di maggior interesse per la pratica extra ospedaliera e'

l' eventuale impiego di albumina nella cirrosi e nelle sindromi nefrosiche. Nella cirrosi e' generalmente ammesso, con qualche riserva, un effetto favorevole dell' albumina dopo paracentesi evacuativa(4-5); possibile, ma osservato in uno schema di trattamento multifasico non usuale, e comunque modesto, e' l'effetto di brevi cicli di albumina nei pazienti con grave ritenzione idrosalina non responsiva al trattamento diuretico.

(6). Trattamenti prolungati non migliorano la sopravvivenza ne' riducono significativamente le complicanze(6). E' indicativo il fatto che revisioni e trattati recenti neppure citino l'impiego dell'albumina come complemento alla terapia diuretica nella cirrosi ascitica (5,7,8); fra queste revisioni, l'aggiornamento al maggio 2000 delle linee-guida dello University Hospital Consortium Guidelines limiterebbe l'uso dell'albumina alle paracentesi evacuative e conclude che "l'uso dell'albumina senza paracentesi dovrebbe essere evitato"(9). Attende conferma l'impiego di alte dosi di albumina nella peritonite batterica spontanea della cirrosi(10). Occasionalmente, l'albumina puo' essere utile in urgenza nella sindrome nefrosica in cui l'edema massivo e' associato a ipovolemia clinicamente manifesta (ipotensione, tachicardia).

28 - NOTA CUF 28 CLASSE A

limitatamente alle seguenti indicazioni:

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

PRINCIPI ATTIVI

(secondo le indicazioni autorizzate - vedi scheda tecnica):
Gestonorone; Medrossiprogesterone; Megestolo.

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI

I progestinici megestolo acetato, medrossiprogesterone acetato sono utilizzati come seconda e terza linea di terapia nel cancro mammario.

Trovano altresì impiego per il trattamento dei carcinomi endometriali e renali (limitatamente al medrossiprogesterone acetato per via orale) e sono scarsamente impiegati nel cancro prostatico. Le indicazioni cancro dell' endometrio e mammario sono sufficientemente definite per i 2 steroidi e non sono soggette a nota.

Il loro impiego nel carcinoma renale ed ancor più in quello prostatico e' da valutare caso per caso e, relativamente al

carcinoma renale, e' limitato al medrossiprogesterone acetato per via orale.

Megestrol acetato e medrossiprogesterone acetato per via orale trovano anche impiego supportato in letteratura(1-5), nella cosiddetta sindrome anoressia/cachessia.

Questa e' caratterizzata da progressiva perdita di peso (maggiore 10 per cento del peso ideale), anoressia, nausea cronica, malassorbimento, astenia, cambiamento dell' immagine corporea, impoverimento del PERFORMANCE STATUS.

Tale sindrome si rileva in pazienti affetti da neoplasia maligna in fase avanzata e da AIDS, fino all' 80 per cento in pazienti oncologici terminali e rappresenta un importante fattore prognostico negativo.

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

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

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

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

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

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

30 - NOTA CUF 30 CLASSE A

limitatamente alle seguenti indicazioni:

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

PRINCIPI ATTIVI

(secondo le indicazioni autorizzate - vedi scheda tecnica):

Filgrastim; Lenograstim; Molgramostim.

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

Il Registro USL e' abolito.

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI

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

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

- Profilassi della neutropenia febbrile:
 - * somministrazione primaria: in pazienti con una potenziale attesa di neutropenia febbrile maggiore/uguale 40 per cento.
 - * somministrazione secondaria: nei cicli successivi dopo il riscontro di neutropenia febbrile in seguito a chemioterapia.
- Terapia:
 - * neutropenia in assenza di febbre: sebbene riducano la durata della neutropenia, non vi e' evidenza da studi randomizzati che vi sia un miglioramento significativo della gravita' delle infezioni o della sopravvivenza;
 - * neutropenia febbrile: vi e' indicazione in associazione alla terapia antibiotica. I CSF possono determinare una riduzione dell' ospedalizzazione, una migliore risposta alla terapia antibiotica, un miglioramento della qualita' di vita.
- Trapianto di midollo osseo e di cellule staminali periferiche:
 - * riduzione della neutropenia e delle complicanze infettive in pazienti sottoposti a chemioterapia ad alte dosi e a trapianto autologo o allogenico di midollo osseo (BMT) o reinfusione di cellule staminali periferiche (PBSCT). In caso di PBSCT il recupero e' piu' rapido che per il BMT.
 - * mobilitazione di cellule staminali periferiche sia per trapianto autologo che da donatori sani;
 - * aumento delle cellule staminali raccolte in corso di aferesi e possibilita' di mobilitare le cellule progenitrici dal sangue periferico di donatori sani(6).

Le dosi consigliate per il GCSF (Filgrastim e Lenograstim) e per il GM-CSF (Molgramostim) sono di 5-10 microg/kg/die.

31 - **NOTA CUF 31 CLASSE A**

limitatamente alla seguente indicazione:

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

PRINCIPI ATTIVI:

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

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

32 - **NOTA CUF 32 CLASSE A**

Limitatamente alle seguenti indicazioni :

interferone alfa-2a e alfa-2b ricombinanti : epatite cronica B HBV-DNA-positiva e HbeAg-positiva , con ipertransaminasemia , in pazienti mai trattati in precedenza con interferoni o trattati con risposta post-trattamento e successiva recidiva ; leucemia a cellule capellute ; leucemia mieloide cronica ; sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS o ad altre condizioni cliniche di immunodepressione ; linfoma non-Hodgkin follicolare ; melanoma maligno ;

interferone alfa-2a ricombinante : anche carcinoma renale avanzato ; linfoma cutaneo a cellule T ;

interferone alfa-2b ricombinante : anche mieloma multiplo ; tumore carcinoide ;

peg-interferone alfa-2b : in combinazione con ribavirina o in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina : epatite cronica C , con ipertransaminasemia , in pazienti mai trattati in precedenza con interferoni o trattati con risposta post-trattamento e successiva recidiva ;

interferone n-1 linfoblastoide : epatite cronica B HBV-DNA-positiva e HbeAg-positiva con ipertransaminasemia ; epatite cronica C con ipertransaminasemia , in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina ; epatite cronica B-Delta (monoterapia) ; leucemia mieloide cronica ;

interferone alfa naturale alfa-n3 (leucocitario) : solo in soggetti che abbiano presentato fenomeni di documentata intolleranza ad altri interferoni , limitatamente alle indicazioni

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

interferone alfacon-1 : in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina : nell'epatite cronica C , con ipertransaminasemia , in pazienti mai trattati in precedenza con interferoni o trattati con risposta post-trattamento e successiva recidiva ;

interferone beta : in pazienti gia' in trattamento per le indicazioni : epatite cronica B , C e D .

La prescrizione e' consentita solo su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati , universitari o delle aziende sanitarie , individuati dalle regioni e dalle province autonome di Trento e Bolzano .

Il registro USL e' abolito .

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI

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

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

sospensione (3,4) . L'uso dell'IFN non e' indicato nei soggetti con transaminasi normali , che peraltro sono in larghissima maggioranza HBV-DNA-negativi ;

epatite cronica B con sovrapposizione Delta (B/D) : IFN e' scarsamente efficace , con risposta sostenuta in meno del 15% dei casi (3) ; sono richiesti dosaggi elevati (9 MU tre volte la settimana per un anno) , spesso non tollerati con grave abbassamento della qualita' di vita ;

epatite cronica C : e' questa l'epatite di gran lunga piu' frequente in Italia . Le percentuali di risposta agli IFN in corso di monoterapia (negativizzazione di HCV-RNA , normalizzazione di ALT) si aggirano attorno al 20-50% ; tuttavia l'epatite si riattiva entro qualche mese dalla fine del trattamento in circa la meta' dei responders ; le percentuali di risposta sostenuta non superano il 15% (5) . Come per l'epatite B , la risposta sostenuta e' seguita nel tempo di attenuazione o scomparsa dei reperti istologici di epatite (6,7). Percentuali piu' elevate di risposta terapeutica sostenuta sono state ottenute con la combinazione interferone-ribavirina .

Risposta terapeutica sostenuta e' stata ottenuta in circa il 30-45% dei pazienti , sia naive (cioe' mai trattati in precedenza con IFN in monoterapia) che relapsers (cioe' con risposta a un precedente trattamento con IFN in monoterapia seguita da riattivazione) ; i pazienti che non hanno risposto all'IFN in monoterapia solitamente non hanno risposto all'IFN in monoterapia solitamente non rispondono neppure alla terapia di combinazione , che pertanto non e' indicata in questi pazienti (8) . La combinazione interferone-ribavirina tuttavia associa gli eventi avversi dei due medicinali (per la ribavirina una costante , piu' o meno marcata , anemia) , che non sono trascurabili ; inoltre , la sua efficacia e' stata valutata solo in sperimentazioni controllate e randomizzate che , in generale , per la selezione dei pazienti e l'attenzione con cui sono seguiti , tendono a dare valutazioni "ottimistiche" rispetto all'esperienza post-commercializzazione molto piu' larga . Sono questi i motivi che hanno indotto l'autorita' sanitaria ad autorizzare l'impiego della terapia di combinazione interferone-ribavirina e la rimborsabilita' anche della ribavirina in un regime che ne consenta una valutazione allargata [lo studio IMPROVE , coordinato dall'Istituto superiore di sanita' , (9)] . Non c'e' indicazione all'uso di interferone , in monoterapia o in combinazione , nei pazienti con transaminasi normali . Piu' recente e' l'introduzione in terapia di preparazioni di interferone-peghilato , che consentono la permanenza in circolo di concentrazioni attive di interferone assai piu' prolungate rispetto all'interferone non peghilato . E' stato dimostrato che l'interferone peghilato (una

somministrazione settimanale) consente di ottenere percentuali di risposta terapeutica sostenuta significativamente piu' elevate dell'interferone non peghilato (10, 11) ; analogamente , la combinazione interferone-peghilato piu' ribavirina ottiene percentuali di risposta piu' elevate della combinazione interferone non peghilato piu' ribavirina (12, 13) . Recentemente , la combinazione interferone alfa-2b peghilato piu' ribavirina e' stata autorizzata all'impiego terapeutico nell'epatite C in sede comunitaria , sulla base di 5 sperimentazioni randomizzate (decisione europea del 25 maggio 2000 - decreto A.I.C./UAC N. 134 del 24 febbraio 2001) valgono per la combinazione interferone-peghilato piu' ribavirina le riserve sulla trasferibilita' dei dati delle sperimentazioni alla pratica corrente sopra esposte a proposto della combinazione interferone piu' ribavirina , che inducono a introdurre anche la combinazione interferone-peghilato piu' ribavirina nello studio IMPROVE .

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

Nell'epatite cronica C , e' stata attuata all'IFN alfa-n2 anche in dosi elevate , una minor incidenza di effetti indesiderati rispetto agli altri IFN . Questo vantaggio , segnalato in piccoli studi non controllati , non sembra confermato da un trial controllato e randomizzato di confronto fra dosi diverse di IFN alfa-n2 leucocitario , che riporta percentuali di sospensione per intolleranza , 5% con 5 MU e 21% con 10 MU tre volte la settimana (14) , non inferiori a quelle registrate nei trial di altri interferoni (15) . Si ricorda che non puo' essere considerata fenomeno di intolleranza la reazione febbrile simil-influenzale che segue la somministrazione delle prime dosi di interferone , la quale e' facilmente dominata dal paracetamolo e non si ripete con il proseguimento del trattamento . Si segnala , infine , che l'interferone alfa naturale leucocitario n3 ha un costo piu' elevato degli altri interferoni , in assenza di chiare evidenze di un qualsiasi vantaggio terapeutico .

L'interferone alfacon-1 (CONSENSUS INTERERON) e' un interferone sintetico , ricombinante , costruito con sequenze di aminoacidi della famiglia degli alfa interferoni . Ha un profilo di efficacia e di effetti avversi non differente da quello di altri interferoni , ben documentato da trial randomizzati (16) .

Le sperimentazioni cliniche finora pubblicate non hanno fornito prove convincenti di efficacia dell'interferone beta nelle epatiti virali croniche . Sono in corso altre sperimentazioni con dosaggi e regimi diversi di somministrazione . Pertanto l'instaurazione ex-novo di un trattamento con interferone beta non puo' essere autorizzata . Si fa rilevare che le epatiti croniche virali non

sono incluse fra le indicazioni dell'interferone beta nel British National Formulary del marzo 2001 ne' nell'American Hospital Formulary Service 2001 .

32-BIS - **NOTA CUF 32-BIS CLASSE A**

Limitatamente alle seguenti indicazioni :

epatite cronica B , HBV-DNA-positiva ma HbeAg-negativa , con malattia evolutiva o scompensata , o con prospettiva di trapianto entro 6-12 mesi ;

epatite cronica B HBV-DNA positiva e HbeAg-positiva con cirrosi scompensata con prospettiva di trapianto entro 6-12 mesi , o in forme gravi ed evolutive , per periodi di trattamento non superiore a 12-18 mesi ;

in soggetti sottoposti a trapianto di fegato per epatite cronica B , HBV-DNA positivi prima del trapianto , per il trattamento o la prevenzione della recidiva dell'epatite ;

per il trattamento e per la prevenzione delle riesacerbazioni dell'epatite B conseguenti a terapie con chemioterapici antitumorali in portatori cronici di HbsAg , anche se prima della chemioterapia erano HBV-DNA negativi e con transaminasi normali .

La prescrizione e' consentita solo su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati , universitari o delle aziende sanitarie , individuati dalle regioni e dalle province autonome di Trento e Bolzano .

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI

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

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

D'altra parte , la sospensione della terapia nei soggetti in remissione espone al rischio di riesacerbazioni , osservate nel 15-20% dei casi , in un terzo dei quali con epatite clinicamente grave (6) . Queste osservazioni suggeriscono di limitare l'uso

della lamivudina ai pazienti con forme gravi di epatite con o senza cirrosi o con cirrosi HBV-DNA-positive in fase pre-trapianto .

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

Per la prevenzione , la lamivudina e' stata usata con vantaggio sia da sola (9) che in combinazione con dosi ridotte di immunoglobuline anti-HBV (19) .

In soggetti portatori cronici di HBsAg , anche HBV-DNA negativi e senza ipertransaminasemia , trattamenti chemioterapici antitumorali possono essere seguiti da riattivazioni della replicazione virale , con epatite acuta/subacuta assai grave , e una mortalita' che in uno studio prospettivo era del 37% (11-14) . In sperimentazioni non randomizzate la lamivudina si e' rivelata efficace nel trattamento e nella prevenzione di tali riattivazioni (15-19) ; la gravita' delle epatiti B post-chemioterapia , il profilo generale di attivita' della lamivudina e le pur limitate evidenze di efficacia per il trattamento e la prevenzione delle riesacerbazioni post-chemioterapia dell'infezione cronica da virus B inducono ad autorizzare il suo impiego in tale contesto .

In uno studio preliminare la lamivudina si e' rivelata del tutto inefficace nell'epatite cronica delta (20) .

36 - NOTA CUF 36 CLASSE A

limitatamente alle seguenti indicazioni:

- opogonadismi maschili primitivi e secondari;
- puberta' ritardata.

PRINCIPI ATTIVI:

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

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

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

39 - NOTA CUF 39 CLASSE A

limitatamente alle seguenti indicazioni:

Eta' evolutiva

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

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

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

Eta' adulta

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

I livelli di GH vanno riportati nel Registro USL.

PRINCIPIO ATTIVO

(secondo le indicazioni autorizzate - vedi scheda tecnica):
Somatropina.

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

Registro USL.

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI

Eta' evolutiva

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

- a) deficit a patogenesi ipofisaria: mancata risposta di GH a due test provocativi classici (picco di GH

ripetutamente inferiore a 10 microg/L) oppure a un test massimale con GHRH + arginina o piridostigmina (picco di GH inferiore a 20 microg/L);

- b) deficit a patogenesi ipotalamica; secrezione spontanea media di GH nelle 24 ore, o quantomeno nelle 12 ore notturne, inferiore a 3 microg/L anche in presenza di normale risposta ai test provocativi;
- c) deficit dell'attivita' biologica: bassi livelli di IGF-I normoresponsivi al test di generazione somatomedinica in pazienti con normale secrezione somatotropa spontanea e stimolata.

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

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

Il trattamento non va effettuato in bambini con bassa statura costituzionale o familiare in cui non siano state chiaramente documentate le alterazioni sopra specificate.

Per una sorveglianza epidemiologica delle prescrizioni e' opportuno che le Autorita' Sanitarie preposte tengano presente che la prevalenza dell' ipostaturalismo da deficit di GH e' dell' ordine di 1/4.000 abitanti.

Eta' adulta

Soggetti adulti con deficit di GH presentano un abbassamento della qualita' di vita, una riduzione della forza muscolare, un aumento dell' adipe viscerale che, insieme ad aumento del colesterolo circolante, costituisce un fattore di rischio per complicanze cardiovascolari.

In particolare e' stato dimostrato un chiaro aumento dei processi di aterosclerosi con netto incremento della mortalita' da cause cardiovascolari.

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

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

Il rigoroso rispetto di tali criteri esclude la possibilita'

di un uso improprio o eccessivo del farmaco.

40 - NOTA CUF 40 CLASSE A

limitatamente alle seguenti indicazioni:

- acromegalia;
- tumori neuroendocrini.

PRINCIPI ATTIVI:

Lanreotide; Octreotide.

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

Il Registro USL e' abolito.

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI

La somatostatina e i suoi analoghi, -octreotide e lanreotide- inibiscono la secrezione del "growth-hormone" (GH) nel 90 dei pazienti affetti da acromegalia, nei quali persista un innalzamento del GH dopo terapia chirurgica, dopo radioterapia o in cui non sussista un'indicazione chirurgica. Tale azione si concretizza in un miglioramento della sintomatologia. Non vi sono al momento dati da studi randomizzati che ne consiglino l' utilizzo in prima linea in alternativa ai trattamenti locoregionali(1,2).

Questi farmaci inoltre, poiche' agiscono riducendo la secrezione ormonale, risultano efficaci nel controllo dei sintomi delle sindromi dovute ai peptidi prodotti da tumori neuroendocrini, con conseguente miglioramento della qualita' di vita dei pazienti (3,4).

Il controllo dei sintomi si puo' ottenere nel 70-90 per cento dei pazienti con tumore carcinoide metastatico e nel 50-85 per cento degli affetti da neoplasie neuroendocrine insulari. Modesto risulta l' impatto sull' inibizione della crescita tumorale. Relativamente alle dosi da utilizzare, a seconda delle varie indicazioni, si rimanda alle schede tecniche dei vari preparati.

41 - NOTA CUF 41 CLASSE A

limitatamente alla seguente indicazione:

- morbo di Paget.

PRINCIPI ATTIVI, limitatamente alle confezioni in fiale:

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

Il Registro USL e' abolito.

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI

La calcitonina e' un ormone ipocalcemizzante, un peptide di 32 aminoacidi, normalmente prodotto dalle cellule C della tiroide. L'azione ipocalcemica e' principalmente dovuta alla potente azione inibitoria esercitata sugli oseoclasti.

Questa caratteristica e' efficacemente sfruttata nel trattamento dei disordini ossei come la malattia di Paget e nell'ipercalcemia(1). Per quanto riguarda l'osteoporosi non vi sono prove univoche di efficacia clinica in termini di riduzione di fratture. Nonostante che la calcitonina produca, rispetto al placebo, un aumento della massa ossea(2), non sono documentate in letteratura variazioni di rilievo dell'incidenza di fratture(3) e, comunque, l'aumento di massa ossea e' minore rispetto a quello indotto dall'alendronato(4). Uno studio condotto dal Cochrane Group per stabilire l'efficacia del trattamento con calcitonina rispetto al placebo, nei pazienti in trattamento con corticosteroidi, non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda l'aumento di massa ossea e il rischio relativo di fratture(5).

La calcitonina puo' causare nausea, diarrea e flushing. Alcuni pazienti possono diventare resistenti nelle terapie a lungo termine forse a causa dello sviluppo di anticorpi neutralizzanti(6).

42 - NOTA CUF 42 CLASSE A

limitatamente alle seguenti indicazioni:

- morbo di Paget

PRINCIPIO ATTIVO:

Acido etidronico.

- lesioni osteolitiche da metastasi ossee e da mieloma multiplo

PRINCIPIO ATTIVO:

Acido clodronico.

Il Registro USL e' abolito.

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI

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

L'effetto dei bifosfonati da sfruttare in clinica e' il potere di inibire il riassorbimento osseo.

E' stato anche dimostrato che il bifosfonato, acido clodronico, agisce non solo tramite l'inibizione della attivita' degli osteoclasti ma anche tramite una riduzione diretta delle cellule tumorali dell'osso con meccanismi

ancora da definire, sia di tipo indiretto (alterazioni del microambiente dell'osso) che di tipo diretto (apoptosi delle cellule tumorali, oltre che degli osteoclasti).

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

48 - NOTA CUF 48 CLASSE A

limitatamente ai seguenti periodi di trattamento e alle seguenti indicazioni:

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

PRINCIPI ATTIVI

(secondo le indicazioni autorizzate - vedi scheda tecnica):

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

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI

L'ulcera duodenale e' associata a infezione da HELICOBACTER PYLORI (Hp) nel 90-95 per cento dei casi e l'ulcera gastrica nel 75-85 per cento. E' stato dimostrato da numerosi trial randomizzati e da meta-analisi che l'eradicazione della infezione previene le recidive dell'ulcera, riducendole al 5-10 per cento o meno. L'eradicazione e' efficace nei linfomi gastrici Hp-positivi a basso grado di malignita'.

Il trattamento eradicante invece non migliora la sintomatologia della dispepsia non ulcerosa.

Dopo gli iniziali risultati contrastanti, infatti, almeno quattro trial pubblicati negli ultimi due anni hanno dato risultati concordanti che dimostrano l'inefficacia della terapia eradicante. In sintesi, il trattamento eradicante e'

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

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

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

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

48-BIS - NOTA CUF 48-BIS CLASSE A

limitatamente alla seguente indicazione:

- trattamento per 2 - 4 settimane dell' ulcera peptica HELICOBACTER PYLORI positiva in associazione con altri farmaci eradicanti.

PRINCIPIO ATTIVO:

Ranitidina bismuto citrato.

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI

La ranitidina - bismuto citrato associa l' effetto antisecretorio dell' H₂-antagonista con quello antibatterico nei confronti dell' Helicobacter pylori (Hp) del bismuto, non sufficiente da solo per l' eradicazione.

La sua efficacia nell' ulcera peptica Hp-positiva e' ben documentata. La tollerabilita' e' generalmente eccellente. Colora le feci in nero, e questo puo' suscitare allarme se falsamente interpretato come melena. E' controindicato nei soggetti con ridotta clearance renale (maggiore 25 ml/min), valore non infrequente negli anziani, nei quali va percio' somministrato con cautela. Nell' impiegare il farmaco bisogna tener presente che esso:

- non e' efficace da solo per il doppio obiettivo di guarigione dell' ulcera e di eradicazione dell' Hp, finalita' che richiede l' associazione con uno o due

antibiotici;

- non e' indicato nelle dispepsie, nel reflusso gastroesofageo e nelle rare ulcere - Hp - negative, condizioni nelle quali non c' e' ragione di somministrazione di bismuto;
- non deve essere usato per trattamenti prolungati oltre le 8 settimane. Una recente nota della EUROPEAN MEDECINES EVALUTATION AGENCY (EMEA) raccomanda di non superare due cicli di 8 settimane in un anno.

51 - **NOTA CUF 51 CLASSE A**

limitatamente alle seguenti indicazioni:

- Carcinoma della prostata

PRINCIPIO ATTIVO:

Buserelina

SPECIALITA':

Suprefact Nasale 1 fl. 10 mg/dose;

Suprefact Sc 1 fl. 5,5 ml 1,05 mg;

Suprefact Depot Sc 1 Sir 6,6 mg;

Suprefact Depot Tre Mesi Sc 1 Sir. 9,9 mg.

PRINCIPIO ATTIVO:

Triptorelina

SPECIALITA':

Decapeptyl im 1 fl. 3,75 mg+f;

Decapeptyl Lp 1m 1 fl. 11,25 mg.

PRINCIPIO ATTIVO:

Goserelina

SPECIALITA':

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

Zoladex "10.8" sc. 1 Sir. Depot 10,8 mg.

PRINCIPIO ATTIVO:

Leuprorelina

SPECIALITA':

Enantone "3,75" 1 fl. 3,75 mg;

Enantone "11,25" 1 fl. 11,25 mg.

- Carcinoma della mammella

PRINCIPIO ATTIVO:

Triptorelina

SPECIALITA':

Decapeptyl im 1 fl. 3,75 mg+f;

Decapeptyl Lp im 1 fl. 11,25 mg.

PRINCIPIO ATTIVO:

Goserelina

SPECIALITA':

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

PRINCIPIO ATTIVO:

Leuprorelina

SPECIALITA':

Enantone "3,75" 1 fl. 3,75 mg;

Enantone "11,25" 1 fl. 11,25 mg.

- Endometriosi

PRINCIPIO ATTIVO:

Triptorelina

SPECIALITA':

Decapeptyl im fl. 3,75 mg+f;

Decapeptyl Lp im 1 fl. 11,25 mg.

PRINCIPIO ATTIVO:

Goserelina

SPECIALITA':

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

Zoladex "10.8" sc 1 Sir. Depot 10.8 mg.

PRINCIPIO ATTIVO:

Leuprorelina

SPECIALITA':

Enantone "3,75" 1 fl. 3,75 mg;

Enantone "11,25" 1 fl. 11,25 mg.

- Fibromi uterini non operabili

PRINCIPIO ATTIVO:

Triptorelina

SPECIALITA':

Decapeptyl im fl. 3,75 mg+f;

Decapeptyl Lp im 1 fl. 11,25 mg

PRINCIPIO ATTIVO:

Goserelina

SPECIALITA':

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

Zoladex "10.8" sc 1 Sir. Depot 10.8 mg.

PRINCIPIO ATTIVO:

Leuprorelina

SPECIALITA':

Enantone "3,75" 1 fl. 3,75 mg;

Enantone "11,25" 1 fl. 11,25 mg.

PRINCIPIO ATTIVO:

Triptorelina

SPECIALITA':

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

PRINCIPIO ATTIVO:

Leuprorelina

SPECIALITA':

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

- Trattamento prechirurgico

durata di 3 mesi: per gli interventi di miomectomia e isterectomia nella paziente metrorragica;
durata di un mese: per gli interventi di ablazione endometriale e di resezione di setti endouterini per via isteroscopica.

PRINCIPIO ATTIVO:

Triptorelina

SPECIALITA':

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

PRINCIPIO ATTIVO:

Goserelina

SPECIALITA':

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

PRINCIPIO ATTIVO:

Leuprorelina

SPECIALITA':

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

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

Il Registro USL e' abolito.

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI

Struttura: analoghi dello LHRH.

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

Funzionalmente si determina una condizione di castrazione farmacologica.

Indicazioni:

Ca. prostatico: L'uso clinico di questi principi attivi e' soprattutto connesso all'inibizione della steroidogenesi da essi indotta. La leuprorelina in uno studio randomizzato ha mostrato gli stessi risultati del DES in pazienti metastatici(2). La goserelina in diversi trial clinici controllati e' risultato efficace quanto l'orchietomia(3,4). La stessa evidenza si ha anche per la triptorelina(5), la buserelina(6) e la leuprorelina(7). Pare inoltre che le reline possano agire non solo sulle neoplasie androgeno-dipendenti, ma anche su quelle androgeno - indipendenti a causa di una verosimile interferenza con l'attivita' stimolante sul EPIDERMAL GROWTH FACTOR(8). In genere, nella malattia avanzata, entro i primi 3 mesi di trattamento, le risposte obiettive si

aggirano intorno al 50 per cento; un ulteriore 25 per cento mostra una stabilita' di malattia, mentre il restante 25 per cento progredisce(9).

Ca. mammario: L' uso clinico di questi principi attivi e' soprattutto connesso all'inibizione della steroidogenesi da essi indotta. Nelle pazienti in premenopausa e perimenopausa portano ad uno stato menopausale alterando i livelli ovarici di estradiolo, LH e FSH.

Nella malattia metastatica le risposte obiettive si aggirano intorno al 37-45 per cento(10-12).

Un recente trial clinico randomizzato ha evidenziato un OVERALL SURVIVAL in donne con metastasi simile a quella dell' ovariectomia(10). La positivita' per i recettori per gli estrogeni (RE+) e' predittiva di risposta(10,13,14).

Tuttavia, vista la possibile interferenza con il fattore di crescita EPIDERMAL GROWTH FACTOR, non puo' essere, in teoria, esclusa un' attivita' RE indipendente.

In postmenopausa i risultati sono meno soddisfacenti con risposte obiettive dell'11 per cento in pazienti RE+(15).

Puberta' precoce: Il limite inferiore di eta' per l' inizio della puberta', ancorche' non semplice da definire, puo' essere stabilito a 7 (7-13 anni) anni per le femmine e a 9 (9-13,5 anni) anni per i maschi(16).

Solo la puberta' precoce di origine centrale (puberta' precoce vera o LHRH dipendente) risponde al trattamento con analoghi stabili del LHRH naturale(1).

L' uso di analoghi del LHRH e' stato raccomandato da un comitato di approvazione della FDA(17).

I benefici della terapia per la puberta' precoce includono una completa cessazione del ciclo mestruale nelle ragazze, l' interruzione o un netto rallentamento della maturazione dei caratteri sessuali secondari, il restaurarsi di comportamenti adeguati all'eta' anagrafica, la prevenzione della maturazione scheletrica precoce; quest'ultimo effetto previene anche la riduzione della statura in eta' adulta (17,18).

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

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

di preservare la fertilita' in donne giovani(21).

55 - NOTA CUF 55 CLASSE A

limitatamente alle seguenti indicazioni:

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

PRINCIPI ATTIVI:

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

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

PRINCIPI ATTIVI:

Carbenicillina; Cefepime; Cefodizima; Cefoperazione;
Cefotaxima; Ceftazidima; Ceftizoxima; Ceftriaxone;
mezlocillina; Piperacillina; Piperacillina + Tazobactam;
Ticarcillina + Ac. Clavulanico.

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

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI

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

Tutti si distinguono per uno spettro piu' o meno esteso nei riguardi dei gram-negativi, conservando tuttavia una attivita' contro i gram-positivi talvolta pari (specie le penicilline), sebbene piu' spesso inferiore a quella delle cefalosporine di 1 generazione. Le carbossipenicilline, le ureidopenicilline e le cefalosporine iniettabili di II generazione (cefamandolo, cefmetazolo, cefonicid, cefotetan cefoxitina, ceftezolo, cefurossima) presentano rilevanti analogie di spettro antibatterico e di attivita' clinica in

infezioni, moderate e serie, da germi sensibili. Non presentano attivita' contro PSEUDOMONAS SPP. Le carbossi-e, dipiu', le ureidopenicilline in associazione con inibitori di beta-lattamasi, le cefalosporine di III generazione (cefoperazone, cefodizima, cefotaxima, ceftazidima, ceftizoxima e ceftriaxone) e di IV (cefepime) dimostrano attivita' nei riguardi di gram-negativi produttori di beta-lattamasi non, o non sufficientemente, inibiti da carbossi- ed ureidopenicilline non associate ad inibitori di beta-lattamasi e da altre cefalosporine, quali PSEUDOMONAS, CITROBACTER, SERRATIA, PROVIDENCIA, B. FRAGILIS e ceppi di HEMOPHILUS e NEISSERIA elaboratori di beta-lattamasi e cefalosporinasi. I suddetti antimicrobici sono a queste altamente stabili mentre sono sensibili a beta - lattamasi, cosiddette a spettro estero (ESBL), specificatamente elaborate questi, nei cui riguardi puo' risultare piu' attiva la cefepime (la ceftizoxima ha una buona attivita' contro B. FRAGILIS).

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

Le cefalosporine di III generazione possono altresì, fatta eccezione per il cefoperazone, essere utili, dato il passaggio della barriera ematoencefalica, nelle meningiti da H. INFLUENZAE, meningococchi ed ENTEROBACTERIACEE, PNEUMOCOCCHI, PSEUDOMONAS AERUGINOSA.

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

Sono questi, infatti, gli antibiotici meno tossici fra quelli utilizzabili. Cio' eviterebbe il largo uso attuale delle beta-lattamine iniettive nella pratica corrente, che e' improprio per due importanti motivi.

Innanzitutto perche' le infezioni extraospedaliere sono suscettibili di un trattamento efficace con agenti a spettro piu' ristretto per via orale (ad es. infezioni di orecchio, naso e gola, sinusiti, infezioni delle basse vie respiratore, dei tessuti molli, delle vie urinarie).

Fra tali agenti sono numerosi, infatti, quelli battericidi e resistenti alle beta-lattamasi; le loro favorevoli internazionalita', li rendono pienamente adatti al trattamento di infezioni anche non banali.

In secondo luogo (ma non meno importante) una generale

limitazione dell'uso delle beta-lattamasi iniettive avrebbe il grande vantaggio di non espandere ulteriormente la resistenza batterica verso questi agenti, problema che per la sua diffusione e per la gravita' delle conseguenze, e' oggi particolarmente evidente nella letteratura internazionale e nella preoccupazione degli organismi di sanita' pubblica.

55-BIS - NOTA CUF 55-BIS CLASSE A

per criticita' d'uso limitatamente alla seguente indicazione:

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

PRINCIPI ATTIVI:

Amikacina; Gentamicina; Netilmicina; Tobramicina.

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI

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

Sono, in tali condizioni, non infrequentemente impiegati in associazione con beta-lattamine (piu' spesso carbossi- o ureidopenicilline, cefalosporine iniettabili di III e IV generazione) per estenderne l'attivita' nei riguardi potenziali gram-positivi patogeni (contro cui gli aminoglicosidi hanno relativamente scarsa attivita') e avvantaggiarsi del rilevante sinergismo tra i due tipi di antibiotici. Sono stati altresì utilizzati (gentamicina) con penicilline o con vancomicina per ottenere attivita' battericida nel trattamento delle endocarditi enterococciche e ridurre il decorso di quelle da Streptococco viridans o Stafilococco.

Il tipo di aminoglicoside e la dose giornaliera vanno scelti sulla base della tipologia dell'infezione e della suscettibilita' del microrganismo responsabile.

La tossicita' e' tempo- e concentrazione-dipendente per il rene e l'apparato oto-vestibolare.

Il trattamento non dovrebbe superare i 7 giorni e andrebbe eseguito con il rilievo delle concentrazioni dello antibiotico nel siero e con il controllo della funzione renale.

Per tutti gli aminoglicosidi, la criticita' d'uso e'

espressa dalla gravita' delle affezioni con essi trattabili, di regola di interesse ospedaliero, da seguire con controllo stretto della loro somministrazione ed adeguate indagini di laboratorio anche per la possibilita' di seri effetti sfavorevoli.

56 - NOTA CUF 56 CLASSE A

limitatamente al trattamento prescritto in ambito ospedaliero.

PRINCIPI ATTIVI:

Aztreonam; Imipenem+Cilastatina; Rifabutina; Teicoplanina.

Il Registro USL e' abolito.

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI

La nota riguarda antimicrobici potenti di impiego selettivo in determinate affezioni critiche (Teicoplanina, Rifabutina) a spettro antibatterico limitato ai solo gram-negativi "difficili", simile, nei riguardi di questi, alle Cefalosporine di III e IV generazione (Aztreonam), ovvero (Imipenem+Cilastatina) da riservare, per potenza di efficacia clinica a vasto raggio, ai casi piu' delicati, cercando di conservare, con una prescrizione inizialmente ospedaliera confortata da adeguate indagini microbiologiche la loro pienezza di azione antibatterica evitando il piu' possibile l' insorgenza di resistenza.

Le motivazioni da cui a origine la nota 56 si basano pertanto, non solo sulla criticita' d' uso clinico degli antimicrobici in essa compresi, ma anche su rilevanti aspetti medico-sociali a tutela della salute pubblica per il costante aumento di resistenza verso gli antimicrobici, legato ad un impiego spesso indiscriminato e non selettivo. Attualmente, il problema di assicurare un uso sempre piu' mirato degli antimicrobici per controllare l' insorgere delle resistenze, viene riconosciuto a livello internazionale come una vera e propria emergenza sanitaria. La nota 56 garantisce di fatto la possibilita' di proseguire, qualora necessario, a livello domiciliare ed a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, una terapia antimicrobica mirata e specifica prescritta in ambito ospedaliero, previa individuazione della patologia, assicurando in modo concreto la continuita' assistenziale ospedale-territorio.

57 - NOTA CUF 57 CLASSE A

limitatamente alla seguente indicazione:

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

PRINCIPI ATTIVI:

Dolasetron; Granisetron; Ondansetron; Tropisetron.

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI

Gli antagonisti dei recettori serotoninergici (5-HT₃) sono indicati nel trattamento della nausea e vomito indotto da chemioterapia. La concomitante somministrazione di desametasone ne migliora l'efficacia proteggendo fino al 90 per cento dei pazienti dalla comparsa di nausea/vomito acuto (entro 24 ore dopo la chemioterapia).

L'efficacia si riduce (40 - 60 per cento) quando il trattamento viene effettuato in pazienti con vomito tardivo (entro 5 giorni dopo chemioterapia)(1).

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

Gli antagonisti dei recettori 5-HT₃ non sono efficaci nel trattamento di nausea e vomito in pazienti con rallentato svuotamento gastrico o dispepsia e non dovrebbero essere usati nel trattamento di pazienti con malattie gastrointestinali e nausea/vomito. L'azione rallentante il tempo di transito intestinale giustifica la comparsa di stipsi che e' uno degli effetti collaterali piu' frequenti degli antagonisti dei recettori 5-HT₃; altri effetti collaterali in ambito digestivo sono la comparsa di dolore addominale e singhiozzo. Sono inoltre stati descritti cefalea, sensazione di calore e rossore cutaneo, alterazione degli enzimi epatici, affaticamento, oltre che reazioni gravi di ipersensibilita'(2).

58 - NOTA CUF 58

L'uso terapeutico dell'ossigeno gassoso e' a carico del SSN. L'ossigeno terapeutico in forma liquida e' a carico del SSN con possibilita' di distribuzione diretta anche da parte delle strutture pubbliche limitatamente ai soggetti affetti da insufficienza respiratoria cronica in ossigeno-terapia a lungo termine, accertata secondo le modalita' previste dal decreto ministeriale n. 329/1999 "Regolamento recante norme di individuazione delle malattie croniche ed invalidanti".

La dispensazione di ossigeno terapeutico liquido e gassoso, in qualsiasi volume e per qualunque tipo di patologia, attuata

tramite le farmacie aperte al pubblico , deve avvenire senza onorario professionale relativo alla dispensazione." ;

59 - NOTA CUF 59 CLASSE A

limitatamente alla seguente indicazione:

- encefalopatia porto-sistemica in corso di cirrosi epatica.

PRINCIPI ATTIVI:

Lattilolo; Lattulosio.

Il Registro USI e' abolito.

65 - NOTA CUF 65 CLASSE A

limitatamente alle seguenti indicazioni:

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

PRINCIPIO ATTIVO:

Interferone beta-1a ricombinante.

SPECIALITA':

Avonex 4 fl. liof. + 4 Sir. solv. + 8 aghi;

Rebif 12 Sir. 22 mcg 6.000.000 UI;

Rebif 12 Sir; 44 mcg 12.000.000 UI.

PRINCIPIO ATTIVO:

Interferone beta-1b ricombinante.

SPECIALITA':

Betaferon sc 15 fl. 0,25 mg + 15 fl.;

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

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

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

PRINCIPIO ATTIVO:

Interferone beta-1b ricombinante.

SPECIALITA':

Betaferon sc 15 fl. 0,25 mg + 15 fl.;

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

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

modificate a livello regionale.

66 - NOTA CUF 66 CLASSE A

limitatamente alle seguenti indicazioni:

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

Farmaci antinfiammatori (FANS) non selettivi:

Aceclofenac; Acetametacina; Acido Mefenamico; Acido Niflumico; Acido tiaprofenico; Amtometina guacile; Cinnoxamicam; Diclofenac; Diflofenac+Misoprostolo; Fentiazac; Flurbiprofene; Furprofene; Ibuprofene; Ibuprofene+Arginina; Indometacina; Ketoprofene; Meloxicam; Nabumetone; Naprossene; Nimesulide; Nimesulide beta-ciclodestrina; Oxaprozina; Piroxicam; Piroxicam beta-ciclodestrina; Proglumetacina; Sulindac; Tenoxicam.

Farmaci antinfiammatori inibitori selettivi della ciclossigenasi2 (COX2):

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

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI

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

I FANS sono gravati da una incidenza di effetti gastrointestinali sfavorevoli (ulcera peptica e sue complicanze; emorragie). Il rischio di ospedalizzazione per una complicanza grave e potenzialmente fatale e' stimato fra l' 1 e il 2 per cento per anno(1).

Questa incidenza aumenta nei soggetti a rischio come specificato nella Nota 1. Per questo motivo uno dei FANS in nota associa come gastroprotettore il Misoprostolo e, pertanto, va riservato ai pazienti a rischio.

I FANS possono inoltre ridurre l' efficacia degli antipertensivi e dei diuretici, e - in soggetti predisposti e in associazione con altri farmaci nefrolesivi - determinare o aggravare insufficienza renale.

Celecoxib e Rofecoxib sono inibitori selettivi della Ciclossigenasi2 (COX2) e lasciano immodificata l' attivita'

della ciclossigenasi1 (COX1) mentre i FANS non selettivi inibiscono COX1 e COX2. All' inibizione della COX1 e' attribuita la genesi dei danni gastrointestinali da FANS, che in ipotesi non dovrebbero verificarsi usando gli inibitori selettivi della COX2.

Su queste premesse, numerosi trial hanno confrontato l' incidenza di danni gastroduodenali da inibitori della COX2 e rispettivamente da FANS non selettivi.

Tralasciando gli studi che valutavano le erosioni endoscopiche, di incerto significato clinico, limitiamo l'analisi agli studi che esaminavano l'incidenza di ulcere sintomatiche o complicanze, cioe' emorragie, perforazioni e stenosi. Sono disponibili due meta-analisi. La prima(2), che include 8 trial di fase 2 e 3 di un inibitore della COX2 vs FANS non selettivi, ha dimostrato una riduzione di eventi di circa un terzo (1,3 per cento rispetto a 1,8 per cento). Non e' chiaro pero' quale fosse la riduzione delle complicanze rispetto a quella delle ulcere sintomatiche.

La seconda meta-analisi(3) che include quattordici trial dimostra una riduzione significativa delle complicanze dell' ulcera nei pazienti trattati con inibitori selettivi della COX2 rispetto a FANS tradizionali.

Rimane poco definito il vantaggio degli inibitori della COX2 sulle complicanze gastrointestinali maggiori, nei pazienti in trattamento associato con piccole dosi di aspirina(4). Nei trial pubblicati, gli inibitori della COX2 hanno mostrato una buona tollerabilita' extradigestiva.

E' tuttavia ben noto che la sensibilita' dei trial nel rilevare gli eventi avversi dei farmaci e' limitata; segnalazioni di effetti avversi in singoli soggetti cominciano ad essere pubblicati(5).

Sara' pertanto necessario rivalutare il profilo di sicurezza degli inibitori della COX2 quando l' esperienza post-marketing sara' piu' ampia.

Questi aspetti di sicurezza e la limitata evidenza dei vantaggi terapeutici maggiori (quelli sulle complicanze) spiegano il tono generalmente cauto dei commenti pubblicati in letteratura(6-8).

Intanto, e' appropriato usare cautela nell' impiego di questi farmaci, soprattutto in soggetti per qualunque ragione suscettibili di effetti sfavorevoli a carico del rene e dell' apparato cardiovascolare.

limitatamente alla seguente indicazione:

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

PRINCIPI ATTIVI:

(secondo le indicazioni autorizzate - vedi scheda tecnica):

Follitropina alfa da DNA ricombinante;

Follitropina Beta da DNA ricombinante,

Menotropina,

Urofollitropina.

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

Il Registro USL e' abolito.

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI

Le alterazioni dei fenomeni fisiologici dell' ovulazione rappresentano un' importante causa di infertilita' di coppia (18-25 per cento dei casi). L'individuazione dell' ovulazione in queste donne e' finalizzata ad indurre lo sviluppo follicolare e la conseguente ovulazione.

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

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

Oltre a situazioni patologiche di infertilita', le gonadotropine sono utilizzate in donne normo-ovulanti per lo sviluppo follicolare multiplo ai fini della cosiddetta "terapia riproduttiva assistita", ad es. per la fertilizzazione in vitro. Tale trattamento, effettuato spesso con dosi di gonadotropine improprie ed elevate, puo' essere responsabile:

- a) della cosiddetta sindrome di iperstimolazione ovarica, con passaggio di liquido nello spazio peritoneale e conseguenti ipovolemia, oliguria, emoconcentrazione, ascite massiva, eventualmente emoperitoneo, shock anche ad esito letale, cui occorre tempestivamente provvedere;
- b) di eventi tromboembolici in concomitanza o indipendenti dalla suddetta sindrome a carico di organi critici

(cervello, polmone e delle estremita');

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

Il carcinoma ovarico viene anche ricordato come un evento avverso tardivo dopo iperstimolazione gonadotropinica in donne normo-ovulanti. Assolutamente controindicati sono i rapporti sessuali nei casi in cui si ha un grosso aumento delle ovaie dopo stimolazione con gonadotropine, per pericolo di emoperitoneo e rottura di cisti ovariche.

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

75 - NOTA CUF 75 CLASSE A

limitatamente a soggetti medullolesi.

PRINCIPI ATTIVI:

Sildenafil (*),
Alprostadil.

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI

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

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

76 - NOTA CUF 76 CLASSE A

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

PRINCIPI ATTIVI:

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

78 - NOTA CUF 78 CLASSE A

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

PRINCIPI ATTIVI:

Apraclonidina;
Brimonidina;
Brinzolamide;
Dorzolamide;
Latanoprost.

79 - NOTA CUF 79 CLASSE A

limitatamente alle seguenti indicazioni:

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

La frattura di un corpo vertebrale deve essere documentata da un esame radiologico che evidenzi una riduzione di 4 mm o piu' (15 per cento) dell' altezza globale del corpo vertebrale.

PRINCIPI ATTIVI:

(secondo le indicazioni autorizzate - vedi scheda tecnica):

Acido alendronico;
Acido risendronico;
Ralossifene.

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

PRINCIPIO ATTIVO:

Acido alendronico.

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

PRINCIPI ATTIVI:

Acido alendronico;
Acido risendronico.

In tutte le indicazioni e' raccomandata la somministrazione

associata di calcio e vitamina D.

Il registro USL e' abolito.

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI

- Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche post-menopausa.

Per ognuno dei tre farmaci e' documentata l' efficacia nel ridurre l' incidenza di fratture post-menopausali(1-8).

L' entita' di questo effetto, espressa nel numero di donne da trattare per 3 anni, per evitare una frattura vertebrale (NNT) e' compreso fra 10 e 20; l' effetto e' piu' modesto per le fratture non vertebrali e per quelle del femore.

L' utilita' di questi farmaci per la prevenzione di fratture in donne con osteoporosi ma senza fratture pregresse e' fortemente limitata dalla minore frequenza di fratture (NNT-100) e dalle riserve sull' accuratezza della densitometria minerale ossea come singolo indicatore del rischio di fratture(9,11). Va ricordato inoltre che per la prevenzione delle fratture, e particolarmente quelle del femore, sono necessari anche provvedimenti non farmacologici, come l' esercizio fisico, un ambiente che minimizzi il rischio di traumi, ecc.(12,13), ed un adeguato apporto dietetico di calcio e vitamina D.

- Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in uomini.
L' efficacia nel prevenire le fratture osteoporotiche e' stata valutata in un trial controllato e randomizzato per il solo alendronato(14), al quale pertanto si riferisce la nota. Nel trial il trattamento preveniva solo le fratture vertebrali. Tuttavia, il numero dei pazienti del trial(241) non era calcolato per valutare gli effetti del trattamento sulle fratture osteoporotiche fra cui quelle vertebrali sono le meno frequenti, pertanto non si puo' escludere un risultato falso negativo.
- Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne o uomini trattati per piu' di 6 mesi con piu' di 7,5 mg/die di prednisone. Effetti favorevoli dei bisfonati sulla densita' minerale ossea sono stati rilevati in piu' trial randomizzati. L' efficacia per la prevenzione della fratture vertebrali (ma non delle fratture non vertebrali) e' stata dimostrata in un trial randomizzato per il risedronato(15), e piu' recentemente per l' alendronato(16), mentre un trial con etidronato(17) aveva ottenuto una riduzione di fratture statisticamente non significativa.

In questi e in altri studi, l' esposizione ai corticosteroidi che induce il rischio di osteoporosi clinicamente significativa e di fratture osteoporotiche e' generalmente stimata in 7,5 mg/die o piu' di prednisone o equivalenti per

6 o piu' mesi. E' importante l' osservazione che gli effetti favorevoli dei bifosfonati sulle fratture e sulla densita' minerale ossea sono piu' evidenti nelle donne post-menopausa. Mentre alendronato e risedronato appartengono entrambi alla classe dei bofosfonati, il raloxifene e' un modulatore dei recettori estrogenici. Esso associa agli effetti sull' osso quello di ridurre fattori aterogeni come il colesterolo e le lipoproteine LDL(4-6); non e' ancora noto se quest'effetto su indicatori biochimici si traduca in una riduzione di eventi cardiovascolari (infarto del miocardio, altri).

I tre farmaci della nota non sono privi di effetti indesiderati: l' alendronato puo' causare o accentuare esofagite(18,19) particolarmente in donne con reflusso gastro-esofageo o alterata motilita' esofagea, o che assumono FANS o che sono incapaci di seguire le raccomandazioni del foglietto illustrativo (compressa presa a digiuno con abbondante acqua, posizione eretta o seduta per almeno trenta minuti dopo). Secondo i dati riportati in alcuni piccoli trial pubblicati in abstract e un trial comparativo su 515 donne(20), il risedronato risulterebbe meglio tollerato.

E' tuttavia necessario tener presente che i danni esofagei da alendronato non emergono dai trial, ma dalla piu' estesa e meno controllata esperienza post-commercializzazione.

Gli effetti indesiderati del raloxifene sono correlati al suo meccanismo d' azione: effetti minori sono le vampate di calore, crampi alle gambe, edema periferico.

L' effetto indesiderato piu' serio, peraltro comune agli estrogeni, e' rappresentato dall' incidenza di tromboembolia venosa, che era dell' 1% nelle donne trattate, e dello 0,3% nelle donne che ricevevano un placebo (4,5).

82 - NOTA CUF 82 CLASSE A

limitatamente alle seguenti indicazioni:

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

PRINCIPI ATTIVI:

Montelukast;
Zafirlukast.

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI

Gli antagonisti dei recettori dei cisteinil-leucotrieni

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

L' efficacia di questi farmaci nel trattamento cronico dell' asma bronchiale e' stata valutata in numerosi studi clinici che hanno previsto periodi di osservazione variabili da 10 giorni a 6 mesi. In questi studi, gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni sono stati confrontati con placebo in pazienti con asma lieve-moderato in trattamento o meno con i farmaci della terapia tradizionale.

La loro somministrazione orale migliora la funzione respiratoria, attenua, i sintomi dell' asma, riduce la dose dei cortisonici per via inalatoria richiesti per mantenere il controllo della malattia, riduce la frequenza delle esacerbazioni della malattia che richiedono l' uso di corticosteroidi per via orale e riduce l' uso di emergenza dei farmaci beta-stimolanti.

Lo specifico ruolo degli antagonisti dei leucotrieni nella terapia dell' asma e' ancora in corso di valutazione da parte della Comunita' scientifica.

A fronte degli aspetti fisiopatologici sopra ricordati, complessivamente i benefici clinici sono di entita' modesta. D' altro canto sono ancora pochi i trial clinici di confronto con i farmaci attualmente consigliati dalle linee-guida internazionali. C' e' attualmente un accordo diffuso per considerare gli antagonisti dei leucotrieni tra i farmaci di "seconda linea", aggiuntivi cioe' alla terapia steroidea per via inalatoria che costituisce la terapia di prima scelta.

Nell' asma da esercizio fisico riducono la broncocostrizione indotta dall' iperventilazione dal 50 all' 80 per cento.

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

La recente introduzione degli antagonisti dei leucotrieni (primi mesi del 1998) ha fatto rilevare un favorevole indice

terapeutico ma non ha ancora permesso di valutare compiutamente i possibili effetti collaterali.

Alcune segnalazioni riportano quadri clinici di notevole gravita' (Sindrome di Churg Strauss), interpretati anche come dovuti a smascheramento di questa sindrome in seguito alla riduzione dei corticosteroidi. Si raccomanda, comunque, una riduzione graduale dei cortisonici nei pazienti trattati con antagonisti dei leucotrieni.

83 - NOTA CUF 83 CLASSE A

limitatamente ai pazienti affetti da Sindrome di Sjogren primitiva o secondaria.

PRINCIPI ATTIVI:

medicinali denominati comunemente "lacrime artificiali". (*).

MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI

Non sono disponibili trattamenti curativi della Sindrome di Sjogren primitiva e secondaria.

La terapia e' pertanto sintomatica delle manifestazioni di insufficienza esocrina. Anche se non esistono studi controllati che abbiano dimostrato l'efficacia clinica del trattamento con sostituti artificiali delle lacrime tale terapia e' considerata universalmente utile nel rilevare i sintomi legati alla secchezza oculare.

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

84 - NOTA CUF 84 CLASSE A

limitatamente alle seguenti indicazioni:

- nei soggetti immunocompetenti; limitatamente a trattamento delle infezioni da Herpes simplex a localizzazione genitale sia acute che recidivanti.

Profilassi delle recidive a localizzazione genitale.

Trattamento della Varicella e delle infezioni da Herpes Zoster;

- nei soggetti immunodepressi: tutte le indicazioni autorizzate.

PRINCIPI ATTIVI:

(secondo le indicazioni autorizzate - vedi scheda tecnica):

Aciclovir;

Valaciclovir.

Duplica Via Di Distribuzione**Allegato 2**

(Per comodita' sono stati inseriti in una Nota 99)

Elenco dei medicinali per i quali, previa eventuale prescrizione su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, e' prevista la possibilita' di distribuzione diretta anche da parte delle strutture pubbliche.

Criterio di inclusione: quando la complessita' clinica e gestionale della patologia trattata preveda un periodico ricorso alla struttura.

TIPOLOGIA DEI PAZIENTI	PRINCIPI ATTIVI	PIANO TERAPEUTICO
Pazienti affetti da:		
* malattie neoplastiche	Buserelina, Leuprorelina, Goserelina, Triptorelina,	
* malattie ematologiche	Tretinoina Mesna	
* malattie endocrinologiche	Filgrastim, Lenograstim, Molgramostim	si
* insufficienza renale cronica	Octreotide, Lanreotide, Somatropina, Eritropoietina alfa e beta, Sevelamer	
* malattie epatiche	Interferoni, Lamivudina Gonadorelina	
Pazienti affetti da narcolessia	Modafinil	si
Pazienti affetti da immunodepressione	Ganciclovir, Foscarnet, Pentamidina	si
Pazienti seguiti dai SERT	Metadone, Naltrexone, Buprenorfina (*)	no
Pazienti seguiti dai centri Trapianto	Tacrolimus	si
Pazienti seguiti da centri per la fibrosi cistica	Dornase alfa	si
Pazienti seguiti da centri	Deferoxamina	

per la talassemia		si
	cl inibitore, complesso protrombinico umano, Complesso protrombinico antiemofilico umano attivato,	
Pazienti seguiti da centri ematologici	Desmopressina, Fattore VII di coagulazione nat., Fattore VIII di coagulazione nat. e ric., Fattore IX di coagulazione nat. e ric., Fibrinogeno umano liof., Immunoglobulina anti-D (rh).	si
Pazienti seguiti da servizi psichiatrici e di igiene mentale	Clozapina, Olanzapina, Risperidone, Quetiapina	si
Pazienti seguiti da centri per la cura della infertilita'	Follitropina alfa ricombinante, Follitropina beta ricombinante, Menotropina, Urofollitropina	si

Per i medicinali a base di Didanosina, Zidovudina, Zalcitabina permane la possibilita' di distribuzione diretta anche da parte delle strutture pubbliche fino all'entrata in vigore del decreto di riclassificazione di cui all'art. 2, comma 2, del presente Decreto (entro il 1 giugno 2001).

Una revisione periodica della lista sara' orientata a comprendere i farmaci innovativi per i quali la distribuzione da parte delle strutture pubbliche per un periodo di tempo determinato e' finalizzata ad una migliore definizione del profilo beneficio-rischio.

(*): I medicinali a base di Buprenorfina indicati nella "terapia sostitutiva nella dipendenza da oppiacei all'interno di un trattamento medico, sociale e psicologico" restano classificati in classe H fino all'entrata in vigore del decreto di riclassificazione di cui all'art. 2 comma 4 del presente Decreto (entro 1 giugno 2001).

PIANO TERAPEUTICO

I Medicinali per i quali e' previsto il Piano Terapeutico Possono essere Prescritti a Carico del Servizio Sanitario Nazionale da Parte del Medico di Medicina Generale solo sulla base della diagnosi e del piano terapeutico forniti dai Centri Specializzati universitari o dalle Aziende Sanitarie, Individuati dalle Regioni e dalle province autonome di Trento er Bolzano

REGISTRO USL

La prescrizione di farmaci le cui note contengono la specificazione "registro USL" deve essere sottoposta a particolari forme di controllo delle quali si individuano le modalita':

- a) in particolare sulla scheda debbono essere riportati:
 - la patologia per la quale il farmaco viene prescritto;
 - il dosaggio e la durata del trattamento, eventuali modalita' di somministrazione (piano terapeutico);
 - la data di formulazione della diagnosi;
- b) presso il Servizio Farmaceutico di ogni USL viene attivato un Registro per ciascuna delle patologie prese in considerazione nelle note riportanti la specificazione "Registro USL";
- c) il Registro riporta i dati indicati nel modello di scheda;
- d) il medico che ha gia' in cura o che fa la diagnosi e la prescrizione a carico del SSN per una delle patologie previste, e' tenuto in modo vincolante ad inviare la scheda al Servizio Farmaceutico della USL di residenza del paziente;
- e) copia della scheda deve essere inviata al medico di medicina generale se la stessa viene compilata dal medico della struttura pubblica di II livello che fa la diagnosi e la prescrizione a carico del SSN ed elabora il piano terapeutico del quale deve essere indicata la durata;
- f) sulla base del Registro USL verranno attivate le opportune verifiche circa la correttezza della prescrizione, secondo le procedure previste dalle norme di legge in vigore.
Il Registro USL va rinnovato solo alla scadenza di detto periodo e/o per sopravvenuta necessita' di modifiche del piano terapeutico stesso e comunque non oltre un anno dall' attivazione precedente;
- g) i dati contenuti nei Registri saranno utilizzati dalle USL per realizzare un programma di sorveglianza epidemiologica e di ricerca.



Tutti i Diritti Riservati