

**Commissione Terapeutica Provinciale
- Segreteria Scientifica -**

c/o CeVEAS

Centro per la Valutazione della Efficacia della Assistenza Sanitaria

Tel. 059 435211, E-mail: s.maltoni@ausl.mo.it

Modena, 31 ottobre 2006

Alla cortese attenzione

- dei membri della Commissione Terapeutica Provinciale
- di tutti i medici ed i farmacisti della Provincia di Modena
- dei Direttori Sanitari dell'ASL e dell'AO Policlinico di Modena

OGGETTO: Verbale della riunione della Commissione Terapeutica Provinciale del **26 settembre 2006**.

Presenti (11/25): C. Andreoli, A. Bertolini, N. Borelli, G. Cioni, R. Di Lorenzo, G. Longo, G. Luppi, S. Maltoni, M. Marazzi, T. Pesì, G. Pinelli

Assenti giustificati (9/25): N. Carulli, G. Colucci, M. De Rosa, N. Magrini, A. M. Marata, A. Morselli, P. Nichelli, S. Santachiara, A. Tassi

Assenti non giustificati (5/25): A. Ferrari, G. Geraci, M. Grandi, B. Mordini R. Zennaro

OGGETTO: Verbale della Commissione Terapeutica Provinciale. Riunione del 26 settembre 2006.

In assenza del Prof. Carulli, la riunione viene presieduta dal Prof. Bertolini.

La riunione, iniziata alle ore 15.30, si è tenuta presso l'Aula Ramazzini dell'Ospedale di Baggiovara con il seguente ordine del giorno:

A. Approvazione del **verbale del 29/08/2006**: il verbale viene approvato all'unanimità.

B. RICHIESTE DI INSERIMENTO IN PTO

Di seguito si sintetizzano brevemente le richieste:

1. Levofloxacin (OFTAQUIX[®], 5 mg/ml collirio)

Richiesta inviata da prof. G.M. Cavallini, Struttura complessa di Oftalmologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 71615/2006). **RICHIESTA APPROVATA.**

*Viene richiesto l'inserimento in PTO con le seguenti motivazioni **(come da richiesta inoltrata alla Segreteria)**:*

Attualmente le patologie che richiedono più frequentemente un trattamento antibiotico sono rappresentate dalle infezioni del segmento anteriore per le quali vengono utilizzati antibiotici aminoglicosidici e fluorochinolonici di III generazione (Ofloxacin) che prevedono uno spettro d'azione più ristretto e una durata di trattamento maggiore rispetto alla levofloxacin.

I protocolli utilizzati variano a seconda della patologia in atto, potendo variare da un interessamento corneale più o meno esteso a una vera infezione intraoculare. Indicativamente i trattamenti nosocomiali richiedono un minimo di trattamento di una settimana – dieci giorni.

Tenendo presente che i tempi tecnici per una coltura microbiologica sono dell'ordine di 5-7 gg, questo lasso di tempo comunque deve essere coperto da l'antibiotico a più largo spettro disponibile.

Allo stato attuale disponiamo di con i limiti già descritti.

La somministrazione giornaliera minima di questi colliri [fluorochinolonici di III generazione e aminoglicosidi] in pazienti ospedalizzati è di 6 volte al dì richiedendo per il personale paramedico un impegno importante.

Abbiamo calcolato che l'utilizzo nei primi 6 mesi del 2006 di fluorochinolonici di III generazione è stato di 360 (60 al mese) flaconi .

Considerando che le patologie trattate con Ofloxacina sono le stesse che verrebbero trattate con Levofloxacin e che quindi quest'ultima sostituirebbe la prima, calcoliamo un considerevole aumento dell'efficacia del trattamento e un risparmio dovuto a minori somministrazioni e a un impiego più razionale dell'impegno del personale paramedico.

Un altro vantaggio estremamente significativo risiede nell'anticipazione del trattamento della levofloxacin in pazienti di età maggiore o uguale di 1 anno, a differenza della ofloxacin la quale invece prevede in inizio del trattamento a non prima dei 3 anni. Ribadiamo l'importanza di questo utilizzo in bimbi molto piccoli in quanto la nostra struttura dispone di un pronto soccorso attivo 24 ore su 24 da cui ne consegue la possibilità di ricoveri per patologie infettive in età pediatrica.

Note della Segreteria Scientifica:

- La documentazione presentata risponde al modello per la richiesta di inserimento in PTO messo a punto dalla CTP.
- **Indicazione terapeutica approvata:** trattamento topico di infezioni oculari esterne di origine batterica in pazienti di età ≥ 1 anno causate da microrganismi sensibili alla levofloxacin.
- **Posologia:** una o due gocce nell'occhio o negli occhi infetti, ogni due ore fino a 8 volte al giorno per i primi due giorni e, in seguito, quattro volte al giorno dal terzo al quinto giorno.
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** rilasciata da FDA il 18/08/2000, rilasciata in Italia 20/10/03 (come riportato su scheda tecnica)
- In PTO sono presenti i seguenti farmaci con indicazione simile:

ATC5	Principio attivo	Via di somm.	Indicazione terapeutica approvata
S01AA11	Gentamicina solfato	coll.	infezioni esterne dell'occhio e degli annessi oculari
S01AA12	Tobramicina	coll.	infezioni esterne dell'occhio e degli annessi oculari
S01AX11	Ofloxacin	coll.	infezioni oculari esterne causate da germi sensibili e delle ulcere corneali infettive di origine batterica

- In PT Regionale levofloxacin collirio non è presente (sono presenti ofloxacin, ciprofloxacina e lomefloxacina e le CTL sono invitate ad inserire in PT un solo principio attivo).

La levofloxacin è un agente antibatterico sintetico della classe dei fluorochinolonici e rappresenta l'isomero L della sostanza medicinale racemica ofloxacin.

L'attività antibatterica dell'ofloxacin risiede principalmente nell'isomero L (attività 32-128 volte superiore a quella del derivato destrogiro) che agisce sul complesso DNA-DNA-girasi e topoisomerasi IV, ed è efficace nel trattamento ad ampio spettro di batteri Gram-positivi (*Corynebacterium species*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*) e Gram-negativi (*Acinetobacter lwoffii*, *Haemophilus influenzae*, *Serratia marcescens*). [1]

Le caratteristiche farmacocinetiche sono a favore dell'isomero levo, in quanto l'ofloxacin presenta un legame farmaco-proteico basso, inferiore al 25% in confronto con la levofloxacin che è pari al 50%. Anche per quanto riguarda l'emivita plasmatica di ofloxacin (circa 7 ore) è superiore quella dell'isomero levogiro (4-8,8 ore). [5] Inoltre, essendo la levofloxacin 10 volte più solubile di ofloxacin, la quantità di farmaco che penetra all'interno dell'umor acqueo risulta essere maggiore. [4]

Le infezioni oculari nell'adulto possono essere attribuite ad una ampia varietà di microrganismi, tra cui membri della famiglia delle *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *Proteus*, *Serratia*), *P.aeruginosa*, *H.influenzae* e, fra i gram-positivi, *S.aureus*. Queste infezioni possono essere trattate per via topica, per via sistemica o mediante infezioni peri-oculari.

La scelta della via di somministrazione è compito dello specialista, ma la via topica, mediante l'instillazione dell'antibiotico nella congiuntiva infiammata, rappresenta la modalità di scelta perché permette di raggiungere concentrazioni molto elevate, anche se di durata molto breve. [2]

Le evidenze disponibili

E' disponibile un numero limitato di RCT che confrontano l'efficacia di ofloxacin e levofloxacin nelle infezioni oculari.

In uno studio randomizzato a due gruppi paralleli [3] è stata valutata l'efficacia e la sicurezza di soluzione oftalmica di levofloxacin 0,5% comparata a ofloxacin 0,3% e placebo (con somministrazione ogni 2 ore per i primi 2 giorni e ogni 4 ore dal 3° al 5° giorno) in 167 pazienti pediatriche (1-16 anni, di cui solo 118 valutabili) affetti da congiuntivite batterica non precedentemente trattati.

La levofloxacin si è dimostrata significativamente più efficace dell'ofloxacin nell'eradicazione batterica solo nella popolazione compresa tra 2 e 11 anni (rispettivamente 87 vs 62%, $P \leq 0,032$).

In un altro RCT [4] su 423 pazienti di età ≥ 1 anno (di cui solo 388 hanno completato lo studio) è stata valutata l'efficacia di levofloxacin 0,5% vs ofloxacin 0,3% (entrambe somministrate sotto forma di gocce oculari, 1-2 gocce ogni 2 ore per i primi 2 giorni e ogni 4 ore dal 3° al 5° giorno). I risultati sembrano mostrare una maggiore efficacia di levofloxacin rispetto alla ofloxacin nell'eradicazione dell'infezione alla visita finale (rispettivamente 89 vs 80%, $P = 0,034$) e nella risoluzione della fotofobia (94 vs 73%, $P = 0,006$).

Tuttavia i vantaggi di levofloxacin rispetto a ofloxacin relativi alla minore frequenza di somministrazione non sembrano emergere da una prima analisi né dalle schede tecniche di entrambi i farmaci né dagli studi reperiti; inoltre la possibilità di utilizzare il farmaco in pazienti di età compresa tra 1 e 3 anni dichiarata per la levofloxacin dall'analisi delle schede tecniche non sembra essere esclusa per l'ofloxacin.

Sulla base delle evidenze disponibili, la CTP **APPROVA** l'inserimento di levofloxacin (OFTAQUIX®) al posto di ofloxacin nel Prontuario Terapeutico di Modena.

Non essendo presente la specialità sopraccitata all'interno del Prontuario terapeutico regionale (PTR), e in attesa delle raccomandazioni con diverso carattere di vincolo nei confronti delle CTL, la Commissione Terapeutica Provinciale di Modena invierà opportuna comunicazione alla segreteria scientifica del PTR al fine di rendere nota la scelta e la modifica in PTO apportati in sede di riunione.

Bibliografia

- [1] Drugs and Facts and Comparisons, pg.1765
- [2] Paradisi F Terapia delle Infezioni, aprile 2002, Minerva Medica.
- [3] Lichtenstein SJ et al. Efficacy and safety of 0,5% levofloxacin ophthalmic solution for the treatment of bacterial conjunctivitis in pediatric patients. *Journal of AAPOS* 2003; 7:317-324
- [4] Schwab IR et al. A phase III clinical trial of 0,5% levofloxacin ophthalmic solution versus 0,3% ofloxacin ophthalmic solution for the treatment of bacterial conjunctivitis. *Ophthalmology* 2003; 110: 457-465
- [5] Bassetti, Chemioterapici antifettivi e loro impiego razionale, Ed. Intramed, 7° edizione, 2001

2. Fentanyl citrato (ACTIQ®), dosaggi da 200 mcg a 1600 mcg pastiglie orosolubili per mucosa orale)

Richiesta inviata da prof. A. Pasetto, Anestesia e Rianimazione, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 76721 del 19/09/06). Richiesta cartacea. **RICHIESTA IN SOSPESO.**

Viene richiesto l'inserimento in PTO con le seguenti motivazioni (come da richiesta inoltrata alla Segreteria):

Si richiede l'inserimento di FENTANYL TRANSMUCOSALE, nel prontuario medico ospedaliero. Tale formulazione permette di mantenere una continuità terapeutica in pazienti affetti da dolore cronico neoplastico e non, già in trattamento con fentanyl transdermico o parenterale. La forma transmucosale permette il controllo del dolore incidente offrendo una dose rescue di rapido e pronto assorbimento, quindi di veloce effetto terapeutico. Inoltre è maneggevole, di facile utilizzo e somministrazione.

Il fentanyl transmucosale è già una opzione terapeutica disponibile in diverse realtà ospedaliere nazionali e internazionali.

Note della Segreteria Scientifica:

- Il Prof. Pasetto aveva presentato una prima richiesta di inserimento il 20 febbraio us ma poiché questa non rispondeva al modello messo a punto dalla CTP, la Segreteria Scientifica ha chiesto che venisse ripresentata. La nuova richiesta di inserimento è pervenuta il 19/09/2006.
- **Indicazione terapeutica approvata:** Actiq è indicato per il trattamento dei picchi di dolore acuto in pazienti già- in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore cronico da cancro. Per picco di dolore acuto si intende una esacerbazione transitoria del dolore che si ha in aggiunta al dolore persistente controllato.
- **Posologia:** somministrazione oromucosale e come tale va messo in bocca, appoggiato contro la guancia, e poi mosso all'interno della bocca servendosi dell'apposito applicatore, per massimizzare l'esposizione mucosale al prodotto. L'unità di Actiq va consumata nell'arco di 15 minuti. La dose di Actiq deve essere aggiustata caso per caso, fino ad ottenere una dose "ottimale" che offra adeguata analgesia e minimizzi gli effetti indesiderati.
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** mutuo riconoscimento, rilasciata in Italia 01/12/04
- In PTO sono presenti i seguenti farmaci con indicazione simile:

ATC5	Principio attivo	Via di somm.	Indicazione terapeutica approvata
N02AA01	morfina solfato	os	trattamento del dolore cronico e del dolore ribelle che necessita di analgesia a base di sostanze oppiacee
N02AA01	morfina cloridrato	im ev	

- In PT Regionale il fentanil transmucosale è presente.

Si tratta di una formulazione in pastiglie orosolubili che consentono un rilascio rapido del farmaco; le pastiglie sono adese a un bastoncino applicatore e vanno sciolte in bocca. L'insorgenza dell'effetto analgesico si ottiene in 5-15 minuti.[1] Il 25% del farmaco viene assorbito attraverso la mucosa orale (ciò evita l'effetto di primo passaggio e permette una rapida titolazione della dose), mentre il resto entra in circolo attraverso il tratto intestinale. Complessivamente la biodisponibilità è di circa il 50% e la durata d'azione varia da 2,5 a 5 ore.

Il fentanil transmucosale è indicato **esclusivamente per il trattamento del breakthrough pain** in pazienti già in terapia di mantenimento con un oppioide maggiore per il dolore cronico da cancro.

La strategia terapeutica del dolore da cancro dovrebbe prevedere oltre al trattamento ad orari fissi (terapia di fondo) quello di eventuali episodi di dolore acuto (terapia di salvataggio). [2]

Il **breakthrough pain** è un dolore transitorio che si manifesta nel 20 - 95% dei pazienti con un dolore cronico di base ben controllato da una terapia analgesica somministrata ad orari fissi.

Il dolore acuto incidente o da movimento è una forma di breakthrough pain e potrebbe giovare di un trattamento preventivo.

Nella pratica corrente, una frequenza superiore a 2 episodi al giorno di breakthrough pain potrebbe indicare un dolore di base mal controllato e quindi dovrebbe indurre a riconsiderare la terapia di fondo e l'eventuale aumento della dose dell'oppioide di almeno il 30%.

Le evidenze disponibili

Nell'unica revisione sistematica della letteratura [3] sulla gestione del breakthrough pain sono stati individuati 4 RCT tutti riguardanti il fentanil transmucosale.

Due di questi RCT [4,5] hanno reclutato un totale di 129 pazienti con l'obiettivo di identificare la dose adeguata di farmaco per il trattamento del breakthrough pain. Il dosaggio efficace ottenuto (\pm SD) in nei due studi è stato rispettivamente di 587 ± 335 mcg [4] e di 640 ± 374 mcg [5]. Tuttavia, non è stato possibile rilevare nessuna relazione tra il dosaggio ottimale di fentanil transmucosale e la dose giornaliera di oppioidi orali [4] o transdermici [5] utilizzati per la terapia di fondo. In un confronto in aperto eseguito per entrambi gli studi, la somministrazione di fentanil transmucosale ha migliorato il controllo del dolore rispetto alla terapia di salvataggio precedentemente utilizzata.

Un terzo studio ha confrontato il farmaco con il placebo e l'altro - di dimensioni limitate (134 pazienti randomizzati di cui solo 93 valutati) - lo ha confrontato con la morfina orale a rilascio immediato. In quest'ultimo RCT [6] il fentanil trans mucosale (a un dosaggio medio di 811 mcg per episodio) è stato somministrato a pazienti già in terapia con un oppioide per il controllo del dolore cronico e con morfina a rilascio immediato per il dolore acuto. In un periodo di 14 giorni, il fentanil ha mostrato una maggiore efficacia analgesica già dopo 15 minuti rispetto alla morfina (somministrata alla dose media di 31 mg per episodio), con il 42% dei pazienti che hanno ridotto di almeno un terzo l'intensità del dolore (rispetto al 32% con la morfina).

Poiché l'uso di questa formulazione sembra essere comunque preferibilmente destinata a pazienti oncologici collaborativi e in grado di gestire una titolazione del dosaggio o a quelli che per motivi pratici non possono essere trattati con morfina orale o parenterale, la CTP chiede al clinico che ha presentato la domanda di inserimento di specificare le caratteristiche dei pazienti ai quali intenderebbe destinare l'uso del farmaco.

Bibliografia

- [1] Streisand JB et al. Dose proportionality and pharmacokinetics of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology* 1998;88(2):305-9
- [2] WHO. Cancer pain relief. 2nd Edition. 1996
- [3] Zeppetella G, et al. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004311 DOI:10.1002/14651858.CD004311
- [4] Christie JM, et al. Dose-titration, multicenter study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. *J Clin Oncol* 1998;16(10):3238-45
- [5] Portenoy RK et al. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain*. 1999;79(2-3):303-12
- [6] Coluzzi PH et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulphate immediate release (MSIR). *Pain*. 2001;91(1-2):123-30

C. RICHIESTE DI TERIPARATIDE

1. Richiesta inviata dal dott. C.U. Manzini, Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG77998/2006; richiesta n. 20/2006). Viene richiesta l'autorizzazione alla prescrizione di teriparatide per una nuova paziente. La richiesta è stata **autorizzata** per un periodo di tempo di 6 mesi.

D. RICHIESTE PER SINGOLI PAZIENTI

1. Richiesta inviata da prof. G.M. Cavallini, Struttura Complessa di Oftalmologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 77898 del 25/09/06 e 78275 del 26/09/06). Viene richiesta l'autorizzazione alla prescrizione di bevacizumab in quattro casi di grave maculopatia senile di tipo essudativo, refrattaria al trattamento fotodinamico con Verteporfin (Visudyne). Le richieste sono state **autorizzate**.
2. Richiesta inviata da dr.ssa C. Tioli, Gastroenterologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 74352/2006). Viene richiesta l'autorizzazione alla prescrizione di infliximab nella malattia di Chron per il paziente _____ (viene allegata anamnesi clinica del paziente). La richiesta è stata **autorizzata**.

E. COMUNICAZIONI

- **DALLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA**

SCHEDE DEFINITIVE DEL PRI-ER: sono state pubblicate le versioni definitive delle

- raccomandazioni sulla terapia adiuvante del tumore della mammella
- raccomandazioni sulla terapia adiuvante del tumore del colon retto
- raccomandazioni sulla terapia adiuvante del tumore del polmone

- raccomandazioni su farmaci innovativi (cetuximab e bevacizumab nella neoplasia del colon retto metastatica)

F. VARIE ED EVENTUALI

Possibile impiego di etomidato (farmaco estero) in pazienti politraumatizzati che necessitano di intubazione. Richiesta presentata dal Dr. G. Pinelli.

UTILIZZO APPROVATO ESCLUSIVAMENTE PER INTUBAZIONE RAPIDA NEL PAZIENTE POLITRAUMATIZZATO O COMUNQUE IPOVOLEMICO NEL DIPARTIMENTO DI EMERGENZA.

L'etomidato è un anestetico generale introdotto sul mercato europeo nel 1972.

Presenta caratteristiche farmacodinamiche che lo rendono unico nel panorama degli anestetici in quanto è caratterizzato da estrema rapidità nell'induzione dell'anestesia, assenza di effetti emodinamici (ipotensione in particolare), presenza di effetti cerebro-protettivi (inibisce l'ipertensione endocranica secondaria alla manovra di intubazione) e assenza di depressione ventilatoria.

Da molti autori viene considerato ed utilizzato come agente di scelta nell'induzione dell'anestesia generale in condizioni di emergenza ed in particolare nel paziente con trauma grave, situazione clinica comunque caratterizzata da ipovolemia, quando non presente vero e proprio shock ipovolemico.[1,2]

L'esperienza di molti gruppi, suffragata anche dalla letteratura scientifica, dimostra come l'effetto collaterale più importante (spesso di difficile gestione) delle molecole in uso attualmente (midazolam e propofol) sia l'ipotensione arteriosa con possibili conseguente negative nel paziente ipovolemico.[3]

Inoltre nelle situazioni di emergenza extra-ospedaliera gestite il più delle volte da rianimatori non esperti, nella sequenza di intubazione rapida viene spesso omessa la somministrazione di un bloccante neuromuscolare per il timore di provocare una paralisi ventilatoria non facilmente gestibile.

Ciò provoca inevitabilmente incremento della pressione intracranica con ovvie ripercussioni negative nelle situazioni di edema cerebrale post-traumatico.

La scelta dell'etomidato in questo contesto specifico (**intubazione rapida nel paziente politraumatizzato o comunque ipovolemico nel dipartimento di emergenza**) appare come quella più appropriata.

In letteratura esistono molti dati (anche se non di tipo controllato) relativi alla sicurezza e all'efficacia dell'utilizzo dell'etomidato nel dipartimento d'emergenza.

Il manuale ATLS lo propone come farmaco di scelta nella induzione rapida dell'anestesia per l'intubazione.[4]

L'unico limite della molecola è un effetto cortico-soppressivo evidenziato però esclusivamente nelle infusioni continue. Questo dato lo rende comunque non proponibile nelle condizioni di sepsi severa/shock settico.

La CTP approva l'utilizzo di etomidato esclusivamente nell'intubazione rapida nel paziente politraumatizzato o comunque ipovolemico nel dipartimento di emergenza.

Bibliografia

- [1] Jackson WL. Should we use etomidate as an induction agent for endotracheal intubation in patients with septic shock?: a critical appraisal. Chest 2005;127:1031-8
- [2] Oglesby AJ. Should etomidate be the induction agent of choice for rapid sequence intubation in the emergency department? Emerg Med J 2004;21:655-659
- [3] Y F Choi, et al. Midazolam is more likely to cause hypotension than etomidate in emergency department rapid sequence intubation. Emerg Med J 2004;21:700-702.
- [4] <http://www.facs.org/trauma/atls/index.html>

La riunione è terminata alle 16:20.

Prof. Nicola Carulli - Presidente
Commissione Terapeutica Provinciale

Dr.ssa Susanna Maltoni - Segreteria Scientifica
Commissione Terapeutica Provinciale