

terapeutico dell'eradicazione dell'Hp su frequenza e intensità dei disturbi da MRGE. Un piccolo *trial*, che dimostrerebbe un vantaggio dall'eradicazione nella MRGE senza esofagite grave, presenta manifeste improprietà metodologiche (es: valutazione non secondo intention to treat; ogni evidenza di vantaggio è azzerata se i dati sono reinterpretati correttamente). Nella 8ª edizione di Clinical Evidence l'eradicazione dell'Hp viene giudicata inefficace nel ridurre la frequenza di recidive della MRGE. Infine, anche il Consensus Report di Maastricht 2-2000 cita come consigliabile ("advisable") l'eradicazione dell'Hp nella MRGE solo nei soggetti che richiedono "profonda soppressione long-term della secrezione gastrica". Questa posizione sembra dettata dal timore che l'infezione da Hp associata ad acidosoppressione da inibitori di pompa protonica possa determinare gastrite atrofica, potenziale causa di carcinoma. Tuttavia, questa eventualità è stata rilevata dopo esposizione inusualmente intensa e protratta ad acido-soppressione (trattamento ininterrotto con 20-40 mg di omeprazolo/die per una durata media di 5 anni) ed è contraddetta da altri studi che impiegavano le stesse dosi di omeprazolo in soggetti con MRGE Hp-positivi e non rilevavano né atrofia gastrica né metaplasia.

### Particolari avvertenze

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

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

### Bibliografia

- Baldi F et al. Guidelines for the diagnostic and therapeutic management of patients with gastroesophageal reflux disease. Ital J Gastroenterol Hepatol 1998; 30: 107-12.
- Danesh J, Pounder RE. Eradication of *Helicobacter pylori* and non ulcer dyspepsia. Lancet 2000; 355: 766-7.
- Davey Smith G et al. Adverse socioeconomic conditions in childhood and cause specific adult mortality: prospective observa-

tional study. BMJ 1998; 316: 1631-5.

- De Boer WA, Tytgat GNJ. Regular review. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. BMJ 2000; 320: 31-4.
- Delaney B et al. *Helicobacter pylori* infection. In: Godlee F Ed. Clinical Evidence, 8ª Edizione 2002, BMJ Publ. Group: 458-9.
- EUROGAST Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. Lancet 1993; 341: 1359-62.
- Inadomi JM et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2001; 121: 1095-100.
- Katzka D. Gastro-esophageal reflux disease. In: Godlee F, 3 eds. Clinical Evidence. London: BMJ Publ Group, 2000: 225-35.
- Kuipers EJ et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N Engl J Med 1996; 334: 1018-22.
- Lundell L et al. (the Nordic GERD Study Group). Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. Gastroenterology 1999; 11: 319-26.
- Malfertheiner P, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht 2-2000 Consensus report. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 167-80.
- Moayyedi P et al. *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2001; 121: 1120-6.
- Moss SF et al. Consensus statement for management of gastroesophageal reflux disease: result of a Workshop meeting at Yale University School of Medicine, Dept of Surgery, Nov 16 et 17, 1997. J Clin Gastroenterol 1998; 27: 6-12
- Parsonnet J. *Helicobacter pylori* in the stomach – a paradox unmasked. N Engl J Med 1996; 335: 278-80.
- Peterson WL et al. *Helicobacter pylori* related disease. Guidelines for testing and treatment. Arch Intern Med 2000; 160: 1285-91.
- Schwizer W et al. *Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastroesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. Lancet 2001; 357: 1738-42.

## NOTA 51

**La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:**

- Carcinoma della prostata

### Principio attivo: BUSERELINA

#### Via di somministrazione nasale

#### Dose/specialità:

- 0,1 mg/erogaz spray nasale 100 dosi: Suprefact

**Via di somministrazione iniettabile**

**Dose/specialità:**

- 1 mg/ml sc 1 fl 5,5 ml: Suprefact
  - 6,6 mg sc 1 impianto con siringa: Suprefact Depot
  - 9,9 mg sc 1 impianto con siringa: Suprefact Depot
- 3 mesi

**Principio attivo: GOSERELINA**

**Dose/specialità:**

- 3,6 mg sc 1 impianto con siringa: Zoladex
- 10,8 mg sc 1 impianto con siringa: Zoladex

**Principio attivo: LEUPRORELINA**

**Dose/specialità:**

- 3,75 mg im sc 1 fl 2 ml: Enantone
- 7,5 mg sc 1 siringa polv + 1 siringa solv + KIT: Eligard
- 11,25 mg im sc 1 fl 2 ml: Enantone
- 22,5 mg sc 1 siringa polv + 1 siringa solv + KIT: Eligard

**Principio attivo: TRIPTORELINA**

**Dose/specialità:**

- 3,75 mg sc 1 fl polv + 1 fl solv 2 ml: Decapeptyl
- 3,75 mg im sc 1 siringa + 1 fl solv: Gonapeptyl Depot
- 11,25 mg sc 1 fl polv + 1 fl solv 2 ml: Decapeptyl

- Carcinoma della mammella

**Principio attivo: GOSERELINA**

**Dose/specialità:**

- 3,6 mg sc 1 impianto con siringa: Zoladex

**Principio attivo: LEUPRORELINA**

**Dose/specialità:**

- 3,75 mg im sc 1 fl 2 ml: Enantone
- 11,25 mg im sc 1 fl 2 ml: Enantone

**Principio attivo: TRIPTORELINA**

**Dose/specialità:**

- 3,75 mg sc 1 fl polv + 1 fl solv 2 ml: Decapeptyl
- 11,25 mg sc 1 fl polv + 1 fl solv 2 ml: Decapeptyl

- Endometriosi

**Principio attivo: GOSERELINA**

**Dose/specialità:**

- 3,6 mg sc 1 impianto con siringa: Zoladex
- 10,8 mg sc 1 impianto con siringa: Zoladex

**Principio attivo: LEUPRORELINA**

**Dose/specialità:**

- 3,75 mg im sc 1 fl 2 ml: Enantone
- 11,25 mg im sc 1 fl 2 ml: Enantone

**Principio attivo: TRIPTORELINA**

**Dose/specialità:**

- 3,75 mg sc 1 fl polv + 1 fl solv 2 ml: Decapeptyl
- 3,75 mg im sc 1 siringa + 1 fl solv: Gonapeptyl Depot
- 11,25 mg sc 1 fl polv + 1 fl solv 2 ml: Decapeptyl

- Fibromi uterini non operabili

**Principio attivo: GOSERELINA**

**Dose/specialità:**

- 3,6 mg sc 1 impianto con siringa: Zoladex
- 10,8 mg sc 1 impianto con siringa: Zoladex

**Principio attivo: LEUPRORELINA**

**Dose/specialità:**

- 3,75 mg im sc 1 fl 2 ml: Enantone
- 11,25 mg im sc 1 fl 2 ml: Enantone

**Principio attivo: TRIPTORELINA**

**Dose/specialità:**

- 3,75 mg sc 1 fl polv + 1 fl solv 2 ml: Decapeptyl
- 11,25 mg sc 1 fl polv + 1 fl solv 2 ml: Decapeptyl

- Pubertà precoce

**Principio attivo: LEUPRORELINA**

**Dose/specialità:**

- 3,75 mg im sc 1 fl 2 ml: Enantone
- 11,25 mg im sc 1 fl 2 ml: Enantone

**Principio attivo: TRIPTORELINA**

**Dose/specialità:**

- 3,75 mg sc 1 fl polv + 1 fl solv 2 ml: Decapeptyl
- 3,75 mg im sc 1 siringa + 1 fl solv: Gonapeptyl Depot

- Trattamento prechirurgico:
  - durata di 3 mesi: per gli interventi di miomectomia e isterectomia della paziente metrorragica
  - durata di 1 mese: per gli interventi di

ablazione endometriale e di resezione di setti endouterini per via isteroscopica

**Principio attivo: GOSERELINA**

**Dose/specialità:**

- **3,6 mg sc 1 impianto con siringa:** Zoladex

**Principio attivo: LEUPRORELINA**

**Dose/specialità:**

- **3,75 mg im sc 1 fl 2 ml:** Enantone

**Principio attivo: TRIPTORELINA**

**Dose/specialità:**

- **3,75 mg sc 1 fl polv + 1 fl solv 2 ml:** Decapeptyl
- **3,75 mg im sc 1 siringa + 1 fl solv:** Gonapeptyl Depot

**Background**

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. Funzionalmente si determina una condizione di castrazione farmacologica.

**Evidenze disponibili**

**Carcinoma prostatico:** l'uso clinico di questi principi attivi è soprattutto connesso all'inibizione della produzione degli ormoni gonadotropi. La leuprolide in uno studio randomizzato ha mostrato gli stessi risultati ottenuti con il dietilstibestrololo (DES) in pazienti con malattia metastatica. La goserelina in diversi *trial* clinici controllati è risultata efficace quanto l'orchietomia. La stessa evidenza si ha anche per la triptorelina, la buserelina e la leuprorelina. In genere, nella malattia avanzata, entro i primi 3 mesi di trattamento, le risposte obiettive si aggirano intorno al 50%; un ulteriore 25% mostra una stabilità di malattia, mentre il restante 25% progredisce.

**Carcinoma mammario:** l'uso clinico di questi principi attivi è soprattutto connesso all'inibizione della produzione degli ormoni gonadotropi a seguito dell'induzione dello stato menopausale. Questa indicazione è ovviamente limitata alle donne in premenopausa e perimenopausa (che nel caso siano isterectomizzate abbiano un profilo ormonale conseguente) in cui l'espressione dei recettori per estrogeni e/o progesterone sia po-

sitiva o sconosciuta. Infatti, in queste condizioni i risultati terapeutici sono paragonabili o superiori a quelli della ovariectomia.

**Pubertà precoce:** il limite inferiore di età per l'inizio della pubertà, ancorché non semplice da definire, può essere stabilito a 7 anni (7-13 anni) per le femmine e a 9 anni (9-13,5 anni) per i maschi. Solo la pubertà precoce di origine centrale (pubertà precoce vera o LHRH dipendente) risponde al trattamento con analoghi stabili del LHRH naturale. L'uso di analoghi del LHRH è stato raccomandato da un comitato di approvazione della FDA. I benefici della terapia per la pubertà precoce includono una completa cessazione del ciclo mestruale nelle ragazze, l'interruzione o un netto rallentamento della maturazione dei caratteri sessuali secondari, il restauro di comportamenti adeguati all'età anagrafica, la prevenzione della maturazione scheletrica precoce; quest'ultimo effetto previene anche la riduzione della statura in età adulta.

**Endometriosi:** la terapia con reline dell'endometriosi è di elevata efficacia. Scompaiono i dolori, si ha una rapida involuzione degli impianti nell'endometrio ed aumentano le probabilità di successo del trattamento dell'infertilità.

**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 fertilità in donne giovani.

**Particolari avvertenze**

La prescrizione degli analoghi RH non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

**Bibliografia**

- Boepple PA et al. Use of a potent, long-acting agonist of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in the treatment of precocious puberty. *Endocr Rev* 1986; 7: 24-33.
- Boepple PA et al. Impact of sex steroids and their suppression of on skeletal growth maturation. *Am J Physiol* 1988; 255:5 59-66.
- Cedar MI et al. Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist plus medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 641-5.
- Conn PM, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Ann Rev Med* 1994; 45: 391-405.
- Garcia-Giralte E et al. Phase II trial of decapeptyl (D-TRP-6), a potent luteinizing hormone-releasing hormone analogue in untreated advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 455-8.

- Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Wilson JD et al eds. Williams textbook of endocrinology. 9th ed. W. B. Saunders Company, 1998:1509-625.
- Harvey HA et al. Medical castration produced by the GnRH leuprolide to treat metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1985; 3: 1068-72.
- Jonat W. Luteinizing hormone-releasing hormone analogues – the rationale for adjuvant use in premenopausal women with early breast cancer. Br J Cancer 1998;78 (Suppl 4):S5-8.
- Kaisari AV et al. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostate cancer. Br J Urol 1991; 67: 502-8.
- Kienle E, Lubben G. Efficacy and safety of leuprorelin acetate depot for prostate cancer. The Gemen Leuprorelin Study Group. Urol Int 1996; 56 (Suppl 1): S23-30
- Maheux R. Treatment of uterine leiomyomata: past, present and future. Horm Res 1989; 32: 125-33.
- Marini L et al. Direct antiproliferative effect of triptorelin on human breast cancer cells. Anticancer Res 1994; 14:1881-5
- Meldrum DR et al. "Medina oophorectomy" using a long-acting GnRH agonist – a possible new approach to the treatment of endometriosis. J Clin Endocrinol Metab 1982; 54: 1081-3.
- Parmar H et al. Orchiectomy versus long-acting DTrp6LHRH in advanced prostatic cancer. Br J Urol 1987; 59: 248-54.
- Robustelli della Cuna FS, Robustelli della Cuna G. Ormoni antitumorali. In: Bonadonna G, Robustelli della Cuna G. Medicina Oncologica. 6ª ed. 1999:633-58.
- Sylvester RJ et al. The importance of prognostic factors in the interpretation of two EORTC metastatic prostate cancer trial. European organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. Eur Urol 1998; 33: 134-43
- Taylor CW et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. J Clin Oncol 1998; 16: 994-9.
- The Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. N Engl J Med 1984; 311: 1281-6.
- Vogelzang NJ et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. Urology 1995; 46: 220-6.

## NOTA 55

**La prescrizione a carico del SSN degli antibiotici iniettabili per l'uso extra-ospedaliero, è limitata alle seguenti condizioni:**

- Trattamento iniettivo di infezioni gravi delle vie respiratorie, delle vie urinarie,

dei tessuti molli, intra-addominali, osteotrico-ginecologiche, ossee e articolari

- Trattamento iniettivo delle infezioni causate da microrganismi resistenti ai più comuni antibiotici, particolarmente nei pazienti immunocompromessi

### Principio attivo: AMIKACINA\*

#### Dose/specialità:

- **125 mg/ml ev im 1 fl 2 ml:** Bb K8
- **250 mg/ml ev im 1 fl 2 ml:** Amicasil, Amikan, Bb K8, Chemacin, Likacin, Migracin, Mikan
- **250 mg/ml ev im 1 fl 4 ml:** Amikan, Chemacin, Likacin, Lukadin, Mediamik, Migracin, Mikan, Nekacin

### Principio attivo: AMPICILLINA/SULBACTAM

#### Dose/specialità:

- **500 mg + 250 mg ev im 1 fl polv + 1 fl solv 1,6 ml:** Ampicillina Sulbactam Ibi, Unasyn
- **1 g + 500 mg ev im 1 fl polv + 1 fl solv 3,2 ml:** Ampicillina Sulbactam Ibi, Bethacil, Loricin, Unasyn

### Principio attivo: CEFEPIME\*

#### Dose/specialità:

- **500 mg ev im 1 fl polv + 1 fl solv 1,5 ml:** Cepimex, Maxipime
- **1 g ev im 1 fl polv + 1 fl solv 3 ml:** Cepim, Cepimex, Maxipime

### Principio attivo: CEFTAZIDIMA\*

#### Dose/specialità:

- **250 mg im 1 fl polv + 1 fl solv 1 ml:** Glazidim, Spectrum
- **500 mg im 1 fl polv + 1 fl solv 1 ml:** Ceftazidima Actavis, Ceftazidima Biopharma, Ceftazidima Doc, Ceftazidima Mylan, Glazidim, Spectrum, Starcef
- **500 mg im 1 fl polv + 1 fl solv 1,5 ml:** Ceftazidima Pensa, Mazdima, Tottizim
- **1 g im 1 fl polv + 1 fl solv 3 ml:** Ceftazidima Actavis, Ceftazidima Almus, Ceftazidima Alter, Ceftazidima Biopharma, Ceftazidima Doc, Ceftazidima Eg, Ceftazidima Fg, Ceftazidima Ig, Ceftazidima Ipsopharma, Ceftazidima Kabi, Ceftazidima Mylan, Ceftazidima Pensa, Ceftazidima Germed Pliva, Ceftazidima Ranbaxy, Ceftazidima Sandoz, Ceftazidima Sigmatau, Ceftazidima Teva, Deltazime, Dizatec, Etazim, Fribat, Glazidim, Liotixil, Panzid, Spectrum, Starcef, Tazidif, Tottizim

\* Cfr "Evidenze disponibili".