REGIONE CAMPANIA - Giunta Regionale - Seduta del 3 agosto 2007 - Deliberazione N. 1485 - Area Generale di Coordinamento N. 20 - Assistenza Sanitaria - **Determinazione AIFA 04.01.2007 - Nota Aifa 9 bis Clopidogrel - Definizione percorso diagnostico - terapeutico. Integrazione e modifica DGRC n. 1486 del 4.11.2005 e succ. integrazioni ".**

PREMESSO che

- con la DGRC n. 1486 del 4.11.2005 e succ. integrazioni ad oggetto "Determinazione AIFA del 29.10.2004 – Individuazione Centri prescrittori Nota 9 bis – Specialità Medicinali Plavix e Iscover" , si è provveduto all'individuazione, secondo quanto comunicato dalle Aziende Sanitarie, delle unità coronariche e dei dipartimenti di cardiologia delle AAASSLL, AAOO, AAOOUU, e IIRCS idonei alla prescrizione e alla formulazione del piano terapeutico delle specialità medicinali Iscover e Plavix – Principio Attivo Clopidogrel Nota 9 bis Determinazione AIFA 29.10.2004 -;
- con la DGRC 798 del 16.6.2006 concernente le specialità medicinali "Plavix" e "Iscover" P.A. Clopidogrel si è definito un percorso diagnostico terapeutico

VISTA la Determinazione AIFA 04.01.2007 -Note Aifa 2006-2007-concernente la revisione delle note, che prevede in particolare per i Farmaci Nota 9 bis Clopidogrel l'adozione del Piano Terapeutico Aifa e l'ampliamento delle indicazioni terapeutiche

RAVVISATA l'opportunità al fine di garantire l'assistenza ai pazienti definire e/o aggiornare i percorsi diagnostici terapeutici per la prescrizione del Clopidogrel e individuare i centri prescrittori

PRESO ATTO del documento tecnico denominato "Percorso diagnostico prescrittivo medicinale Clopidogrel" elaborato dagli esperti che in particolare prevede

- Piano Terapeutico regionale
- Percorso diagnostico-terapeutico
- U.O. di riferimento per le patologie in trattamento con il Clopidogrel

CONSIDERATO necessario confermare i Centri prescrittori già individuati con gli atti deliberativi n. 1486 del 4.11.2005 e n. 798 del 16.6.2006

RITENUTO

- di approvare il documento tecnico denominato "Percorso diagnostico prescrittivo medicinale Clopidogrel ex nota 9 bis" elaborato dagli esperti - Allegato n. 1 che forma parte integrante del presente provvedimento;
- la prescrizione del Clopidogrel dovrà avvenire su diagnosi e piano terapeutico delle UU.OO. di medicina interna e d'urgenza, di geriatria, di cardiologia e cardiochirurgia, di chirurgia vascolare,di neurologia e neurochirurgia delle AA.SS.LL. ,AA.OO., AA.UU.PP. e IIRCS Pascale e Maugeri
- di confermare i Centri prescrittori già individuati con gli atti deliberativi n. 1486 del 4.11.2005 e n. 798 del 16.6.2006

PROPONE e la Giunta a voto unanime

DELIBERA

Per quanto esposto in narrativa e che qui si intende integralmente riportato

- di approvare il documento tecnico denominato "Percorso diagnostico prescrittivo medicinale Clopidogrel" elaborato dagli esperti - Allegato n. 1 che forma parte integrante del presente provvedimento;
- la prescrizione del Clopidogrel dovrà avvenire su diagnosi e piano terapeutico delle UU.OO. di medicina interna e d'urgenza, di geriatria, di cardiologia e cardiochirurgia, di chirurgia vascolare, neurologia e neurochirurgia delle AA.SS.LL. ,AA.OO., AA.UU.PP., IIRCS Pascale e Maugeri

- confermare i Centri prescrittori già individuati con gli atti deliberativi n. 1486 del 4.11.2005 e n. 798 del 16.6.2006
- di inviare al Settore Farmaceutico per quanto di competenza;
- di autorizzare la pubblicazione sul BURC compreso l'Allegato

Il Segretario
D'Elia

Il Presidente
Valiante

DOCUMENTO TECNICO DENOMINATO

PERCORSO DIAGNOSTICO PRESCRITTIVO MEDICINALE CLOPIDOGREL

PREMESSA

Alla fine dello scorso Millennio, i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO)[1] hanno documentato che l'aterotrombosi, cioè le complicanze trombotiche dell'aterosclerosi (infarto del miocardio ed ictus), rappresentano la principale causa di morte non solo nei Paesi industrializzati, ma anche in molti Paesi in via di sviluppo, precedendo di gran lunga le patologie infettive e quelle neoplastiche. Negli anni successivi, i dati della stessa Organizzazione hanno confermato questo trend e hanno stabilito che oltre 1/4 di tutte le morti che ogni anno avvengono sul Pianeta sono dovute a tali complicanze. Questa vera e propria epidemia (legata, tra l'altro, al diffondersi, presso i Paesi in via di sviluppo, di abitudini alimentari e di vita errate, importate direttamente dagli opulenti Paesi industrializzati del Mondo Occidentale), non pare destinata ad arrestarsi[2]. In una recente stima su soggetti di età superiore ai 50 anni, residenti in 14 Paesi del Mondo Occidentale, è diventato chiaro che, con l'aumentare del numero dei cinquantenni (circa 22.000 in più tra il 2000 ed il 2005), l'infarto del miocardio è passato da 9,1 milioni di casi a 10,7 milioni di casi e l'ictus da 7,3 milioni a 8,4 milioni di casi. Questa epidemia, inoltre, ha un proprio acme in soggetti di età superiore ai 75 anni e non fa distinzione di sesso.

Dal Framingham Heart Study[3] apprendiamo che l'aspettativa media di vita si avvicina oggi agli ottanta anni. Tale aspettativa si riduce a circa 73 anni in chi ha una storia di malattia vascolare; a circa 70 anni in chi è sopravvissuto ad un infarto del miocardio; e a circa 68 anni in chi ha subito un ictus. L'insieme di questi dati deve, quindi, indurci a prevenire le complicanze trombotiche dell'aterosclerosi prima dei 60 anni, prima cioè che questi eventi si determinino, alterando, poi, sia quantitativamente che qualitativamente la nostra aspettativa di vita.

Alla fine degli anni '90, lo studio CAPRIE (effettuato in soggetti sopravvissuti ad un ictus o ad un infarto del miocardio oppure portatori di una claudicatio severa)[4], ha dimostrato in oltre 19.000 pazienti, che le complicanze trombotiche dell'aterosclerosi si ritrovano spesso in più distretti vascolari dei pazienti. In quello studio, fu evidente che un grosso numero di pazienti con malattia coronaria (sopravvissuti ad un infarto miocardico), aveva simultaneamente un interessamento dei vasi carotidei e/o del circolo arterioso degli arti inferiori, e che lo stesso discorso valeva per i sopravvissuti ad un ictus. Questi ultimi, in una percentuale alta di casi, risultavano affetti da patologie ancora silenti a carico della coronarie o del circolo degli arti inferiori. Esisteva, poi, una quota di tale popolazione che presentava un interessamento simultaneo di tutti e tre i distretti vascolari. Questi dati sono stati ripresi di recente da una serie di osservazioni che dimostrano l'aumento di rischio di ictus a lungo termine (6 o più anni) in sopravvissuti ad un infarto del miocardio[5] o in soggetti con aumento della calcificazione coronarica alla risonanza magnetica (la calcificazione coronaria, documentata tramite risonanza magnetica, è oggi ritenuta un indice attendibile di malattia aterosclerotica delle coronarie)[6]. D'altronde, studi dedicati agli esiti a distanza in sopravvissuti ad episodi ictali, dimostrano che, nei cinque anni successivi all'evento, il 39% degli ictati muore per cardiopatia ischemica e, solo il 19%, per malattia cerebro-vascolare[7]. Peraltro, è oggi ben documentato[8-12] che un individuo sopravvissuto ad un infarto del miocardio ha un rischio di recidiva d'infarto del miocardio 5-7 volte superiore rispetto a chi non ha subito un insulto coronarico. È da notare che in tali soggetti aumenta anche di 2-3 volte il rischio di sviluppare un ictus. Reciprocamente, nei sopravvissuti ad un evento ictale, esiste un rischio 9 volte superiore al normale di sviluppare un nuovo ictus, ma esiste anche un rischio 2-3 volte superiore alla popolazione generale di sviluppare un'ischemia miocardica[8-12]. Questo aumento di rischio di secondo evento vascolare in pazienti con storia clinica di ictus o di infarto, suffraga in modo chiaro l'idea che l'aterotrombosi è una malattia sistemica.

Tale concetto si è di recente arricchito di osservazioni concernenti la distribuzione di placche "attive" all'interno dell'albero coronarico. Accanto alla cosiddetta "placca colpevole" (cioè alla placca che ha causato la lesione ischemica) esistono all'interno dell'ambito coronarico multiple placche coronariche "attive", cioè comparabili dal punto di vista funzionale e strutturale alla placca colpevole[13]. Inoltre, valutando la frequenza di placche attive multiple in pazienti con sindromi coronariche acute, si è giunti alla conclusione che oltre l'80% di tali pazienti presenta almeno 2 altre placche attive[14]. L'insieme del quadro, è in favore del concetto di sistemicità dell'aterotrombosi non solo a livello di distretti vascolari differenti, ma anche nello stesso distretto[15].

Un dato clinico che deve fortemente attirare l'attenzione del medico, è il rischio di eventi ischemici coronarici e cerebrali in pazienti claudicanti. Il paziente con arteriopatia obliterante

periferica severa (claudicatio) ha un rischio di infarto del miocardio 3-4 volte superiore rispetto a quello della popolazione generale ed un rischio di ictus (incluso TIA) 2-3 volte superiore rispetto alla popolazione generale[8-12]. Non solo, ma è oggi evidente che il 50% dei claudicanti, nei 5 anni successivi alla diagnosi clinica di claudicatio severa, svilupperà un infarto del miocardio o un ictus, la metà dei quali sarà fatale[12,16]. In altri termini, la mortalità vascolare in pazienti con arteriopatia obliterante grave, è comparabile a quella di un paziente con linfoma non Hodgkin e addirittura superiore a quella di un paziente con cancro della mammella o del colon-retto[16-18].

PROFILASSI E TERAPIA SECONDO LINEE GUIDA

È intuitivo, sulla base della definizione, di aterotrombosi ("improvvisa ed imprevedibile erosione o rottura di placca aterosclerotica, con attivazione della placca piastrinica e formazione di trombi; evento alla base di infarto miocardico, ictus ischemica e morte vascolare")[19], che i farmaci anti-piastrinici rappresentano la strategia di elezione per prevenire la formazione di tali trombi. È oggi chiaro che l'aggregazione tra due o più fattori di rischio ritenuti "deboli" determina un aumento moltiplicativo e non additivo del rischio vascolare globale. Cioè, un soggetto in sovrappeso, con una pressione diastolica leggermente aumentata e che fumi 3-5 sigarette al giorno, ha un rischio di eventi aterotrombotici comparabile a quello di un diabetico gravemente scompensato o di un grave iperteso o di un ipercolesterolemico severo. Donde la necessità di valutare il rischio individuale globale in soggetti ancora in buona salute (sani). Fra essi, quelli a rischio più elevato, costituiscono la maggioranza di chi svilupperà eventi aterotrombotici[19-21].

L'*Antithrombotic Trialists' Collaboration*[22] è una metanalisi che ha valutato quanto ciascun farmaco anti-piastrinico risulti efficace nella prevenzione primaria (primo evento) e secondaria (recidive) delle complicanze trombotiche dell'aterosclerosi (ictus e dell'infarto del miocardio). Per ciò che concerne la prevenzione secondaria, l'acido acetil-salicilico riduce il rischio di nuovi eventi vascolari in pazienti sopravvissuti ad un ictus o ad un infarto del miocardio di circa il 20%-24%. Altri antiaggreganti piastrinici (ticlopidina o dipiridamolo) non sono in grado di sortire effetti maggiori. Di contro, un significativo vantaggio rispetto alla protezione che si ha con acido acetil-salicilico, si osserva in pazienti in trattamento con clopidogrel, essendo la protezione da clopidogrel, valutabile intorno al 30% ($p < 0,03$ *vs.* acido acetil-salicilico)[23]. Questi ultimi dati sono stati ottenuti nell'ambito dello studio CAPRIE. In tale studio, si è anche dimostrato che l'efficacia del clopidogrel è massima in pazienti con vasculopatia occlusiva periferica, situazione questa nella quale l'acido acetil-salicilico non risulta più efficace del placebo ($p > 0,05$) nel ridurre le recidive di eventi. Altra situazione nella quale l'acido acetil-salicilico risulta non significativamente in grado di prevenire gli eventi è la prevenzione primaria[21], cioè la prevenzione dell'ictus e/o dell'infarto del miocardio in soggetti che abbiano fattori di rischio per eventi ischemici ma che non siano ancora andati incontro a tali eventi. In prevenzione primaria, di fatto, bisogna pensare prima di tutto al trattamento intensivo dei fattori di rischio (abolizione del fumo di sigaretta, controllo della pressione arteriosa, controllo della glicemia, controllo del peso corporeo) sia mediante farmaci "*ad hoc*" sia e soprattutto mediante cambiamenti dello stile di vita. Da questo punto di vista non sarà mai sottolineato abbastanza quanto rilevante sia il trattamento dietetico e quanto una dieta ricca in fibre (contenente, cioè, almeno 50 g/die di fibre non digeribili) sia fondamentale per controllare sia il peso corporeo che la glicemia e la pressione arteriosa.

La decisione di iniziare una terapia antitrombotica nel paziente anziano richiede una valutazione del rischio emorragico individuale più accurata di quanto non si faccia in pazienti più giovani. Il rischio emorragico dell'anziano può essere legato a cause varie, spesso coesistenti: – degenerazione dei vasi del circolo cerebrale, che predispone ad eventi emorragici cerebrali fatali; – presenza di ipertensione non ben controllata; – coesistenza di altre patologie (ad esempio ulcera peptica); – deterioramento fisiologico o alla insufficienza di organi (in particolare, fegato e rene), con conseguente alterato metabolismo dei farmaci; – concomitante assunzione di farmaci che potenziano o interferiscono con l'azione dei farmaci antitrombotici (ad esempio i FANS)[24].

Riguardo alla terapia antiaggregante, l'acido acetilsalicilico (ASA), al dosaggio di 75-100 mg/die, rappresenta la terapia di scelta nella prevenzione secondaria dell'ictus e della patologia cardiovascolare nel paziente di età avanzata. In generale, le più comuni situazioni che controindicano la terapia con ASA in questi pazienti sono l'allergia, l'ipertensione non controllata o la presenza di gastrite e ulcera peptica. La ticlopidina costituisce una efficace alternativa all'ASA (soprattutto in caso di allergia all'ASA oppure in

caso di fallimento dell'ASA), ma richiede, soprattutto all'inizio del trattamento, controlli ravvicinati dell'esame emocromocitometrico (rischio di neutropenia).

Il clopidogrel, per la maggiore efficacia antitrombotica rispetto alla ticlopidina stessa, e, soprattutto per la minore frequenza degli effetti collaterali, rappresenta un efficace e sicuro presidio antitrombotico. Le principali condizioni patologiche, per le quali è prevista la rimborsabilità del clopidogrel dal piano terapeutico AIFA sono le seguenti:

- Sindrome coronarica acuta (SCA) senza sopraslivellamento del tratto ST, in associazione con ASA. Lo studio di Yusuf et al.[25], condotto su pazienti con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST, entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi, ha dimostrato che l'associazione ASA+clopidogrel è più efficace dell'ASA in monoterapia nel prevenire la comparsa di morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale, stroke, ischemia refrattaria.
- Angioplastica percutanea (PTCA) con applicazione di stent su vasi coronarici. Lo studio PCI-CURE[26] ha dimostrato che il pre-trattamento con clopidogrel in aggiunta ad ASA in pazienti con SCA sottoposti a PCI è in grado di ridurre gli eventi ischemici maggiori fino a 30 giorni dopo PCI. Una somministrazione di clopidogrel a lungo termine per un periodo medio di 8 mesi dopo PCI ha comportato una riduzione di morte per cause cardiovascolari o infarto miocardico alla fine del periodo di follow-up. La strategia terapeutica con clopidogrel è stata recepita dalle recenti linee-guida dell'ACC/AHA per PCI[27].
- Terapia antiaggregante a breve termine per la prevenzione secondaria dell'infarto in associazione con ASA. Gli studi COMMIT[28] e CLARITY-TIMI28[29] hanno dimostrato che in pazienti con infarto del miocardio con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) l'aggiunta di clopidogrel alla terapia fibrinolitica e all'aspirina migliora il grado di pervietà dell'arteria coronarica coinvolta e riduce il tasso di complicanze ischemiche.
- Terapia antiaggregante a lungo termine per la prevenzione secondaria dell'infarto e dell'ictus. Lo studio CAPRIE[30,31] ha dimostrato che i pazienti con manifestazioni sintomatiche di malattia aterosclerotica sono ad alto rischio per la comparsa di nuovi eventi vascolari. In tali pazienti ad alto rischio, il beneficio del clopidogrel sembrerebbe superiore all'ASA.

DOCUMENTO DI CONSENSO

Sulla base delle informazioni suddette, un gruppo di internisti, cardiologi e neurologi, da anni impegnati nella prevenzione, diagnosi, e terapia dell'aterotrombosi, hanno stilato, il 27 Novembre u.s., un documento di consenso, che qui di seguito viene riportato nelle sue linee essenziali:

Profilassi e terapia antitrombotica in Medicina Interna e d'Urgenza

- Il concetto dell'aterotrombosi quale malattia sistemica non è ancora completamente accettato dalla classe medica. Questo implica la necessità di più intensivi percorsi educazionali.
- Necessità di Linee Guida, protocolli terapeutici e percorsi educazionali per la profilassi e terapia antitrombotica in Medicina d'Urgenza e Intensivistica.
  - Definizione di linee guida in pazienti con SCA o ICV acuta in fase peri-operatoria e/o in corso di recente trauma maggiore.
  - Strategie per la prevenzione e il trattamento di eventi vascolari acuti in soggetti con:
    - Sepsi
    - Insufficienza renale cronica
    - Insufficienza renale acuta "emodinamica"
    - Trattamenti antineoplastici
- Necessità di un Registro degli attuali comportamenti di profilassi e terapia antitrombotica in Medicina d'Urgenza e Intensivistica.
- Coinvolgimento della Medicina del territorio nella prevenzione e in un follow-up condiviso.
- Attenzione va posta alla compliance del paziente e alla possibilità di autoriduzioni dei farmaci (sorveglianza!).

Profilassi e terapia antitrombotica in Neurologia

- La eterogeneità patogenetica degli eventi ischemici cerebrali (ictus dei grossi vasi, malattia dei piccoli vasi, cardioembolia, disordini emocoagulativi, etc.) va tenuta presente nel valutare la risposta terapeutica. Ciò vale soprattutto per il rischio di recidive.
- La doppia antiaggregazione (ASA + clopidogrel) va tanto meglio quanto più precocemente iniziata dopo l'evento ischemico cerebrale (meglio se entro le 48-72 ore), pur con i limiti derivati dai risultati dello studio MATCH. Questo andrebbe confermato in studi ad hoc. Ugualmente va definito il dosaggio ottimale di ASA nelle differenti patologie aterotrombotiche (cardiovascolare, cerebrovascolare, ecc.).
- Ampliamento della prescrivibilità del clopidogrel ai Reparti di Neurologia.
- Le strategie endovascolari sono oggi sempre più importanti e risolutive qualora poste in atto precocemente. La necessità di trattamenti antitrombotici peri e post stent è irrinunciabile, considerando il rischio di restenosi (2-8% dei casi).
- Necessità di Linee Guida per la preparazione farmacologica e la terapia a medio/lungo termine nei pazienti cui venga applicato stent carotideo.
- Necessità di studi ad hoc sulla migliore terapia antiaggregante negli stent carotidei.

Profilassi e terapia antitrombotica in Cardiologia

- Profilassi primaria: l'utilizzo di acido acetil-salicilico è aggiuntivo e cruciale, ma non sostitutivo di un trattamento intensivo sui fattori di rischio maggiori (ipertensione arteriosa, diabete mellito, ipercolesterolemia, fumo di sigaretta). In questo caso, va valutato il costo/beneficio di tale strategia.
- In pazienti con SCA, l'efficacia di una doppia antiaggregazione è maggiore se istituita precocemente.
- Non è opportuno aspettare la coronarografia per iniziare il trattamento con clopidogrel: le poche emorragie che si osservano in fase precoce, sono ampiamente compensate dalla riduzione di eventi ischemici maggiori.
- Maggiori informazioni vanno raccolte sul rapporto rischio/beneficio della doppia antiaggregazione in pazienti a rischio emorragico (epatopazienti, nefropazienti) e in pazienti che facciano uso di anticoagulanti orali (fibrillanti), con STEMI e NSTEMI.
- Il clopidogrel non risulta, allo stato, necessitare di modifiche di dosaggio se non in epatopatie avanzate.

PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

Nel paragrafo successivo (S*cheda regionale per la prescrizione*) sono elencate tutte le condizioni patologiche per le quali è prevista la prescrizione del clopidogrel. La diagnosi di tali condizioni dovrà essere effettuata secondo la metodologia descritta nelle linee guida internazionali di riferimento da parte di una struttura ospedaliera pubblica o convenzionata.

Con il termine di "controindicazione" ci si riferisce a pazienti in terapia antiaggregante a lungo termine per la prevenzione secondaria dell'infarto del miocardio e dell'ictus per i quali vi sia intolleranza all'acido acetil-salicilico o alla ticlopidina. In questi casi, il trattamento va previsto per una durata massima di 6 mesi, rinnovabili con nuovo piano terapeutico. Va però considerato che in casi ben documentati, andrebbe incluso nel concetto di "controindicazione" anche l'insuccesso terapeutico di ASA o ticlopidina qualora ben documentato (comparsa di nuovo evento ischemico cerebrale e/o coronarico in soggetto in trattamento documentato con ASA o ticlopidina, che abbia adeguatamente corretto i fattori di rischio, come raccomandato dalle attuali Linee Guida di prevenzione primaria e secondaria dell'aterotrombosi). Anche in questi casi, il trattamento dovrebbe essere previsto per una durata massima di 6 mesi, rinnovabili con nuovo piano terapeutico.

SCHEDA REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE

La prescrizione del Clopidogrel:

- dovrà avvenire su diagnosi e piano terapeutico Regionale delle UU.OO. di medicina interna e d'urgenza, di geriatria, di cardiologia e cardiochirurgia, di chirurgia vascolare, di neurologia e neurochirurgia delle AA.OO., AA.UU.PP., AA.SS.LL., IIRCCS e IICR Villa Betania e Fatebenefratelli;
- è vincolata all'adozione del Piano Terapeutico Regionale secondo le indicazioni in esso contenute e alle condizioni ivi previste;

Sono ammessi alla prescrizione del farmaco :

- pazienti con sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (SCA NSTE). In questi casi, la durata del piano terapeutico è di 6 mesi rinnovabile, per una o due volte, fino ad un massimo di 18 mesi, a partire dall'ultimo episodio acuto;
- pazienti sottoposti ad angioplastica percutanea (PTCA) con applicazione di stent a livello dei vasi coronarici. In questi pazienti vale quanto richiamato nello specifico piano terapeutico AIFA, **tranne che in casi particolari da documentare individualmente***:
  - stent non medicato, trattamento di 1 mese in associazione con ASA;
  - stent medicato, trattamento di 6 mesi in associazione con ASA;
- pazienti in prevenzione secondaria dell'infarto del miocardio con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI). In questi casi, è previsto, in associazione con ASA, un trattamento "a breve termine" (4 settimane, tranne che in casi particolari da documentare individualmente, in cui la terapia potrebbe essere protratta nel tempo fino a 60-90 giorni);
- pazienti in terapia antiaggregante a lungo termine per la prevenzione secondaria dell'infarto e dell'ictus per i quali esiste controindicazione ad ASA o ticlopidina (intolleranza all'acido acetil-salicilico o alla ticlopidina). In questi casi, il trattamento va previsto per una durata massima di 6 mesi, rinnovabili con nuovo piano terapeutico. *In casi ben documentati, può essere incluso nel concetto di controindicazione l'insuccesso terapeutico documentato di ASA (comparsa di nuovo evento ischemico cerebrale e/o coronarico in soggetto in trattamento documentato con ASA, che abbia adeguatamente corretto i fattori di rischio, come raccomandato dalle attuali Linee Guida di prevenzione primaria e secondaria dell'aterotrombosi, Anche in questi casi, il trattamento va previsto per una durata massima di 6 mesi, rinnovabili con nuovo piano terapeutico.*
- Nella prevenzione secondaria di infarto del miocardio, e di ictus, una arteriopatia obliterante periferica documentata da indice di Windsor inferiore a 0,90, in corso di terapia cronica con ASA o con ticlopidina, consente la rimborsabilità del clopidogrel .

Nell'attuale ampliamento della prescrivibilità **non è** incluso l'utilizzo del clopidogrel, da solo o in associazione con ASA:

- per impianti di stent su vasi periferici (non coronarici)
- per endoarterectomie carotidee dopo le 4 settimane successive all'intervento di endoarterectomia (prima di questo termine, il trattamento con clopidogrel è invece suggerito);
- nella prevenzione primaria di pazienti ad alto rischio, per esempio diabetici, ipercolesterolemici gravi, forti fumatori, gravi ipertesi. In questi pazienti è fondamentale in primo luogo la correzione non farmacologica degli stili di vita e la correzione farmacologica del/dei fattore/i di rischio cardiovascolare.

I Direttori Generali dovranno adottare strumenti necessari ad assicurare che la prescrizione del Clopidogrel a carico del SSN sia conforme alle condizioni e alle limitazioni richiamate (L. 426/96) e ogni iniziativa utile ad un attento monitoraggio della spesa. In merito dovrà pervenire trimestralmente report per le opportune valutazioni dell'Assessorato alla Sanità.

**possibile rinnovo per ulteriori 6 mesi: stent medicato > 20 mm, vaso trattato di dimensione < 3 mm, lesione su biforcazione di vasi coronarici.*

SCHEDA DI MONITORAGGIO CLINICO

Il rinnovo nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST sarà possibile per una o due volte con piano terapeutico di 6 mesi rinnovabile, fino ad un massimo di 18 mesi, a partire dall'ultimo episodio acuto. Oltre che da volontà di controllo, questo rinnovo semestrale deriva dalla necessità di lasciare al medico la possibilità di valutare nel tempo efficacia e tollerabilità del farmaco.

Clopidogrel:
Chiarimenti su domande comuni

1. Quando il testo del Piano Terapeutico AIFA recita che il rinnovo, nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST, sarà possibile per una o due volte, significa sino a 18 mesi?

E' chiaro che la risposta debba essere: sì, cioè per 18 mesi. E' comprensibile però che le Autorità Regolatorie, per questi pazienti, prevedano una durata del piano terapeutico di 6 mesi rinnovabile, fino ad un massimo di 18 mesi, a partire dall'ultimo episodio acuto. Oltre che da volontà di controllo, questo rinnovo semestrale deriva dalla necessità di lasciare al medico la possibilità di valutare nel tempo efficacia e tollerabilità del farmaco.

2. Il piano terapeutico stabilisce: clopidogrel rimborsato come "terapia antiaggregante a breve termine per la prevenzione secondaria dell'infarto in associazione con ASA". Dal punto di vista clinico, che significato dare alla specificazione "a breve termine"?

E' esperienza e prassi comune dei cardiologi definire questo "breve termine" in 4 settimane. Andrebbe però considerato che in casi particolari e ben documentati questa protezione potrebbe essere protratta nel tempo (fino a 8 settimane).

3. Il piano terapeutico stabilisce clopidogrel rimborsato come "terapia antiaggregante in pazienti sottoposti ad angioplastica percutanea (PTCA) con applicazione di stent a livello dei vasi coronarici". In questi pazienti quanto dura tale trattamento?

Tranne che in **casi particolari da documentare individualmente***, in questa indicazione vale quanto richiamato nello specifico piano terapeutico AIFA:

- ∉ stent non medicato, trattamento di 1 mese in associazione con ASA;
- ∉ stent medicato, trattamento di 6 mesi in associazione con ASA.

**** possibile rinnovo per ulteriori sei mesi: stent medicato >20 mm, vaso trattato di dimensione < 3 mm, lesione su biforcazione di vasi coronarici.***

4. Nell'attuale ampliamento della prescrivibilità quali sono le patologie vascolari per le quali non è previsto l'utilizzo del clopidogrel, da solo o in associazione con ASA?

- ∉ Impianti di stent su vasi periferici (non coronarici);
- ∉ endoarterectomia carotidea **dopo le 4 settimane successive all'intervento di endoarterectomia** (prima di questo termine, il trattamento con clopidogrel è invece suggerito);
- ∉ prevenzione cardio/cerebrovascolare primaria in pazienti ad alto rischio (ad es. diabetici, ipercolesterolemici gravi, forti fumatori, gravi ipertesi che non siano andati incontro ad un evento ischemico cerebrale o coronarico). In questi pazienti è fondamentale la correzione non farmacologica degli stili di vita e la correzione farmacologica dei fattori di rischio cardiovascolare presenti.

5. Clopidogrel acquista il ruolo di alternativa rimborsata in caso di controindicazione ad ASA. Come dobbiamo intendere il termine "controindicazione"?

Esiste accordo che con questa definizione ci si riferisce a pazienti in terapia antiaggregante a lungo termine per la prevenzione secondaria dell'infarto del miocardio, dell'ictus e del TIA aterotrombotico con documentazione di danno cerebrale per i quali vi sia "controindicazione" (intolleranza all'acido acetil-salicilico o alla ticlopidina). In questi casi, il trattamento va previsto per una durata massima di 6 mesi, rinnovabili con nuovo piano terapeutico. Va inoltre considerato che in casi ben documentati, va incluso nel concetto di "controindicazione" anche l'insuccesso terapeutico di ASA qualora ben documentato (comparsa di nuovo evento ischemico cerebrale e/o coronarico in soggetto in trattamento documentato con ASA, che abbia adeguatamente corretto i fattori di rischio, come raccomandato dalle attuali Linee Guida di prevenzione primaria e secondaria dell'aterotrombosi). Anche in questi casi, il trattamento va previsto per una durata massima di 6 mesi, rinnovabili con nuovo piano terapeutico.

6. Che cosa cambierà da domani per il medico? Per quali dei suoi pazienti sarà possibile avvalersi della terapia con clopidogrel?

Finora solo pochi internisti e in poche Regioni prescrivevano il clopidogrel, avendo i cardiologi l'onere e l'onore di tale prescrizione. Oggi la nuova nota prevede che la prescrizione sia di internisti, medici d'urgenza, cardiologi, neurologi, geriatri, neurochirurghi, cardiochirurghi e chirurghi vascolari. Medici tutti coinvolti nella gestione, in acuto e in cronico, dell'aterotrombosi. Il concetto dell'aterotrombosi quale malattia sistemica non è ancora completamente accettato dalla classe medica. Questo implica la necessità di più intensivi percorsi educazionali sull'aterotrombosi non solo nei confronti di categorie già in precedenza sensibilizzate, ma anche verso altre (ampi settori della geriatria, della medicina ad indirizzo gastroenterologico o reumatologico, ecc.). L'identificazione di pazienti a rischio aterotrombotico (a rischio cioè di TIA, di ictus, di infarto del miocardio, di sindrome coronarica acuta, di angina instabile, ecc.) dipende infatti largamente da questo processo educazionale. Un progetto ampio finalizzato a ciò sembrerebbe maturo. Ad esempio, non è ancora a tutti chiaro che il TIA è a tutti gli effetti un evento ischemico cerebrale e che quindi un paziente con un pregresso TIA rientra nella definizione di prevenzione secondaria cardio- e cerebro-vascolare.

Parte riservata al Centro Prescrittore

REGIONE CAMPANIA

PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER PRESCRIZIONE DI CLOPIDOGREL

Centro prescrittore _____

Nome cognome del clinico prescrittore _____

Recapito telefonico _____

Paziente (nome,cognome) _____ età _____

Sesso M Ĭ F Ĭ Tessera sanitaria n° _____

Indirizzo _____ **Tel.** _____

AUSL di residenza_____

La prescrizione di clopidogrel è a carico del SSN solo se rispondente a una delle seguenti condizioni:

Ĭ Sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardio senza onda Q) in associazione con ASA (trattamento di 6 mesi rinnovabile per 1-2 volte)[1]

Ĭ Angioplastica percutanea (PTCA) con applicazione di stent[2,3]:

- Ĭ non medicato (trattamento di 1 mese in associazione con ASA)
- Ĭ medicato (trattamento di 6 mesi in associazione con ASA)

Ĭ Terapia antiaggregante a breve termine per la prevenzione secondaria dell'infarto in associazione con ASA[4,5]

Ĭ Terapia antiaggregante a lungo termine per la prevenzione secondaria dell'infarto e dell'ictus, in pazienti per i quali esiste controindicazione a ASA o ticlopidina[6,7]

Ĭ Terapia antiaggregante successivamente ad intervento di endoarterectomia carotidea (per 4 settimane)

Ĭ Terapia antiaggregante in arteriopatia obliterante periferica documentata con indice di Windsor < 0,90, in corso di terapia cronica con ASA o con ticlopidina

Dose e durata del trattamento

Dose/die: _____ Durata prevista del trattamento: _____

Indicare se:

Ĭ Prima erogazione

Ĭ Prosecuzione della cura (motivo: ……..)

Data ___/____/____ Timbro e firma del clinico prescrittore

Parte riservata al Centro Erogatore

PER EROGAZIONI SUCCESSIVE ALLA PRIMA				
EROGAZIONE FARMACO: Da compilarsi a cura della struttura farmaceutica aziendale				
Data	Farmaco erogato	Quantità in unità	Timbro farmacia	Firma del farmacista