

## AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

### DETERMINAZIONE 24 maggio 2012

Istituzione della Nota 92. Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci. (Determinazione n. 1067/2012). (12A06182) (GUN. 128 DEL 4-6-2012)

#### IL DIRETTORE GENERALE

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze n. 245 del 20 settembre 2004, recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, e successive modificazioni;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145;

Visto il decreto del Ministro della Salute dell'8 novembre 2011, registrato dall'Ufficio Centrale del Bilancio al Registro «Visti Semplici», foglio n. 1282, in data 14 novembre 2011, con cui è stato nominato Direttore Generale dell'Agenzia italiana del farmaco il prof. Luca Pani, a decorrere dal 16 novembre 2011;

Visto il provvedimento 30 dicembre 1993 del Ministero della sanità - Commissione Unica del Farmaco, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 306 del 31 dicembre 1993, recante riclassificazione dei medicinali ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge n. 537/1993;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, in legge 8 agosto 1996, n. 425, che stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione Unica del Farmaco;

Visto l'art. 15-decies del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, recante «Obbligo di appropriatezza»;

Vista la determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - serie generale n. 182 del 5 agosto 2008;

Visto il parere espresso dalla Commissione Consultiva Tecnico-Scientifica (CTS) dell'AIFA nella seduta del 6 e 7 marzo 2012 con il quale approvava la proposta di costituzione ed il testo di una Nota AIFA contraddistinta con il n. 92 e relativa alla rimborsabilità a carico del Ssn di alcune indicazioni della benzatilpenicillina;

Determina:

Art. 1

Viene istituita la Nota AIFA n. 92 riportata nell'allegato 1 che è

parte integrante della presente Determinazione.

Art. 2

La presente determinazione e' pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie Generale ed entra in vigore il giorno successivo a quello della pubblicazione.

Roma, 24 maggio 2012

Il direttore generale: Pani

## Allegato 1

## Nota 92

Farmaci <b>benzatilpenicillina</b>	<p>La prescrizione e la dispensazione a carico del SSN, da parte di centri specializzati, Universitari e delle aziende sanitarie, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Profilassi della malattia reumatica in soggetti con infezioni delle prime vie respiratorie sostenute da streptococchi del gruppo A. Profilassi delle recidive della malattia reumatica.</li> <li>2. Sifilide.</li> </ol>
---------------------------------------	--

## Background

**1. Malattia Reumatica**

La malattia reumatica (MR) è una malattia infiammatoria acuta multisistemica che si manifesta circa 1-5 settimane dopo un'infezione, generalmente una faringite, sostenuta dallo Streptococco  $\beta$ -emolitico di gruppo A (*Streptococcus pyogenes*). La principale complicanza è legata all'eventuale interessamento cardiaco che si verifica in circa il 30-80% dei soggetti con MR; inoltre circa il 60% delle persone non trattate sviluppa una grave malattia cardiaca reumatica (Steer, 2009). La possibilità di prevenire il primo attacco di MR, o di impedirne le ricadute, ha rappresentato un enorme successo in termini di sanità pubblica, consentendo di ottenere, almeno nei paesi industrializzati, un rapido declino della MR fra il 1950 e il 1980. Attualmente l'incidenza riportata in letteratura varia tra 5 e 51/100.000 nella popolazione di età compresa tra i 5 e i 15 anni (Tibazarwa e coll., 2008); in Europa l'incidenza è inferiore, stimata tra 0.5-3/100.000 all'anno (Carapetis, 2005; Carapetis e coll., 2005), tuttavia sono saltuariamente riportati picchi di recrudescenza della malattia anche nelle regioni a più bassa endemia. Recentemente anche in Italia è stato riportato un incremento degli episodi di malattia reumatica (Breda e coll., 2011; Pastore, 2011).

**Indicazioni per l'uso della benzatilpenicillina nella profilassi della malattia reumatica**

Per la profilassi primaria della malattia reumatica il trattamento antibiotico deve essere riservato ai soggetti in cui sia ragionevolmente certa un'infezione delle prime vie respiratorie sostenuta da *S. Pyogenes*, al fine di evitare l'uso inappropriato di antibiotici ed esporre i pazienti a rischi di tossicità in assenza di evidenti benefici.

Date le difficoltà di porre la diagnosi esclusivamente su base clinica (Lin, 2003), e la non praticabilità di effettuare esami colturali a tappeto, la decisione di iniziare o meno la terapia antibiotica deve essere basata sul livello di probabilità di un'infezione da *S. pyogenes*. L'utilizzo dello score clinico di Mclsaac (Mclsaac e coll., 1998), associato al test antigenico rapido (RAD) o all'esame colturale, consente di guidare opportunamente il percorso diagnostico-terapeutico.

Criteri di Mclsaac	Score
Temperatura >38°C	1
Assenza di tosse	1
Adenopatia dolente laterocervicale anteriore	1
Tumefazione o essudato tonsillare	1
Età 3-14 anni	1
Età 15-44 anni	0
Età $\geq 45$ anni	-1
Totale	-1/5



Il punteggio ottenuto non consente di per sé di porre la diagnosi, ma indica la probabilità che l'infezione sia sostenuta da *S. pyogenes*: tale evento è improbabile in caso di punteggio basso (0-1), mentre in caso di punteggio elevato (4-5) la diagnosi di faringotonsillite streptococcica è molto più probabile.

La diagnosi (e quindi la decisione di iniziare la terapia antibiotica) dovrebbe essere basata sui seguenti elementi (*Linea Guida Regione Toscana 2007; Di Mario e coll., 2008*):

- score clinico di Mclsaac
- RAD in caso di score  $\geq 2$

In caso di RAD negativo, esame colturale di conferma nelle seguenti condizioni:

- score di Mclsaac = 3-4, se esiste un alto sospetto di infezione streptococcica (più stretto contatto con paziente infetto, o rash scarlattiniforme o periodo dell'anno con particolare frequenza di infezione streptococcica);
- score di Mclsaac = 5

La profilassi antibiotica della malattia reumatica va riservata solo ai casi in cui l'infezione da *S. piogene* sia ragionevolmente certa (clinica + RAAD positivo, o clinica + esame colturale positivo o score di Mclsaac  $> 5$ ).

#### **Indicazioni per l'uso della benzatilpenicillina nella profilassi delle recidive della malattia reumatica**

La profilassi secondaria è volta prevenire le recidive di malattia reumatica. La diagnosi di MR, secondo i classici criteri di Jones (*Jones, 1944*), successivamente rivisitati (*Special writing group, 1992*), è basata sulla presenza di almeno 2 manifestazioni maggiori (cardite, artrite, interessamento cutaneo, corea minor) oppure una manifestazione maggiore più 2 minori (febbre, alterazioni ematochimiche, dolori articolari vaghi, isolamento dello streptococco nel tampone faringeo).

## **2. Sifilide**

La sifilide è una patologia sessualmente trasmessa causata da un batterio dell'ordine delle spirochete, il *Treponema Pallidum*.

Dal punto di vista epidemiologico, negli ultimi anni nei paesi industrializzati (*Fenton e coll., 2008*) e anche in Italia, si è assistito ad una recrudescenza della sifilide in termini di aumentata prevalenza e incidenza rispetto al passato, come si può evincere anche dal crescente numero di notifiche riportato dal Ministero della Salute e che hanno registrato, dal 1996 al 2009 un incremento dei casi notificati di circa il 150%.

Inoltre deve essere specificato che la presenza di sifilide favorisce il diffondersi di altre patologie a trasmissione sessuale, tra cui l'infezione da HIV. L'infezione luetica aumenta la trasmissibilità dell'HIV e la suscettibilità a tale infezione, in quanto le lesioni ulcerative della sifilide primaria fungono da più facile e veloce porta di ingresso per il virus dell'HIV. Il trattamento efficace della sifilide rappresenta dunque una strategia prioritaria ai fini di ridurre il diffondersi dell'infezione da HIV (*Zetola e coll., 2007*).

Alla luce di queste considerazioni epidemiologiche, si evince come il trattamento ottimale della sifilide rappresenti un obbligo inderogabile non solo per la tutela della salute delle singole persone colpite, ma anche un prioritario obiettivo di salute pubblica.

### **Evidenze disponibili**

#### **1. Malattia reumatica**

##### **Profilassi primaria**

La profilassi primaria si basa sulla corretta identificazione e l'ottimale trattamento delle infezioni delle prime vie respiratorie sostenute da *Streptococcus piogenes*.



**Profilassi secondaria**

La profilassi secondaria si basa sulla somministrazione periodica di benzilpenicillina i.m. ai soggetti che abbiano avuto un precedente episodio di MR, al fine di prevenire nuovi episodi di MR e ridurre le complicanze cardiache. Il regime con maggiori evidenze di risultato è a tutt'oggi l'utilizzo di benzilpenicillina per via i.m. (Gerber e coll., 2009; Manyemba e coll., 2009). Relativamente alla periodicità delle somministrazioni, è consigliato di ripetere la somministrazione ogni 4 settimane, perché l'intervallo di sole 3 settimane non ha mostrato alcun vantaggio ed è eventualmente consigliato solo nelle regioni ad elevata endemia (Lue, 1986; Lue e coll., 1994).

**2. Sifilide**

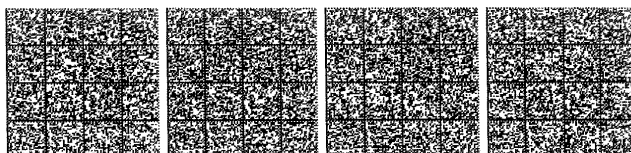
Le principali Linee-guida (French e coll., 2009; CDC MMWR, 2010; LG Italiane 2011) considerano la Benzilpenicillina come trattamento di prima scelta, e regimi alternativi sono consigliati solo in casi di accertata allergia alle penicilline o perché i dati disponibili non sono sufficienti o perché il profilo di efficacia e tollerabilità non è ottimale. Inoltre, nei casi della sifilide congenita o della sifilide in gravidanza, la Benzilpenicillina è l'unico trattamento di provata efficacia, per cui, nei casi di allergia, si consiglia in primo luogo la desensibilizzazione alla penicillina per poi procedere al trattamento opportuno.

**Particolari avvertenze**

Il trattamento con benzilpenicillina può determinare un significativo rischio di manifestazioni allergiche di varia gravità (eruzioni cutanee maculopapulari, dermatite esfoliativa, orticaria, reazioni tipo malattia da siero con brividi, febbre, edema, artralgia e prostrazione; edema di Quincke; eccezionalmente shock anafilattico). Il medico prescrittore deve informare i pazienti circa la possibile comparsa di tali reazioni e circa le eventuali misure da adottare. La somministrazione di benzilpenicillina benzatica nella formulazione di siringhe preriempite può presentare difficoltà legate alla tendenza del farmaco ad addensarsi nella siringa; è pertanto essenziale seguire scrupolosamente le istruzioni relative alla modalità di somministrazione.

**Bibliografia**

- Breda L, Marzetti V, Gaspari S, et al. Population-Based Study of Incidence and Clinical Characteristics of Rheumatic Fever in Abruzzo, Central Italy, 2000-2009. J Pediatr. 2011 Nov 19.
- Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. Lancet. 2005;366:155-68.
- Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet 2005;5:685-694.
- Center for Disease Control. Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines, 2010. MMWR Morbidity and Mortality Weekly report. December 17, 2010/vol 59/N° RR-12.
- Di Mario S, Gagliotti C, Asciano M, Moro M per il Comitato Tecnico Scientifico Regionale dei Pediatri "Progetto PROBA-II Fase". La Faringotonsillite e l'otite media acuta in età pediatrica. La guida rapida sviluppata dalla Regione Emilia-Romagna. Medico e Bambino 2008;27:38-42.
- Fenton KA, Breban R, Vardavas R, et al. Infectious syphilis in high-income settings in the 21st century. Lancet Infect Dis. 2008;8:244-53



Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2009;119:1541-51.

Jones TD. The diagnosis of acute rheumatic fever. *JAMA* 1944;126:481-84.

Lin M.H., Fong W.K., Chang P.F., et al. Predictive value of clinical features in differentiating group A Beta hemolytic streptococcal pharyngitis in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36: 21-25.

Linea guida regionale della Regione Toscana, 2007. Faringotonsillite in età pediatrica. [http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana\\_dossier/doss153.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss153.htm)

Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Ottobre 2011.

Lue HC, Wu MH, Hsieh KH, et al. Rheumatic fever recurrences: controlled study of 3-week versus 4-week benzathine penicillin prevention programs. *J Pediatr*. 1986;108:299-304.

Lue HC, Wu MH, Wang JK, et al. Three- versus four-week administration of benzathine penicillin G: effects on incidence of streptococcal infections and recurrences of rheumatic fever. *Pediatrics*. 1996;97:984-8.;

Manyemba J, Mayosi BM. Penicillin for secondary prevention of rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD002227.

McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low MD. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ* 1998;158: 75-83.

McIsaac W.J., Kellner J.D., Aufricht P., et al. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA* 2004;291:1587-1595.

Pastore S, De Cunto A, Benettoni A, et al. The resurgence of rheumatic fever in a developed country area: the role of echocardiography. *Rheumatology* 2011;50:396-400.

Steer AC, Carapetis JR. Prevention and treatment of rheumatic heart disease in the developing world. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6:689-98.

Tibazarwa KB, Volmink JA, Mayosi BM. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies. *Heart*. 2008;94:1534-40.

Zetola NM, Klausner JD. Syphilis and HIV infection: an update. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1222-8.

