

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ESMOLOL ATC C07AB09
BREVIBLOC®**

Presentata da Dott. D. VIDILI (ANESTESIA RIANIMAZIONE ASL1 SASSARI)

In data 02/12/2008

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

Trattamento delle tachicardie sopraventricolari e crisi ipertensive nel perioperatorio di chirurgia non cardiaca e in ICU in setting che necessitano di un beta bloccante a brevissima durata d'azione.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Nella fase perioperatoria della chirurgia non cardiaca si possono verificare eventi avversi inducenti danno del miocardio (infarto miocardico acuto IMA, ischemia del miocardio, aritmie, etc) in circa l'8% dei casi. Se l'intervento è di chirurgia vascolare tale percentuale può salire fino al 30%. Gli episodi ischemici sono caratterizzati da tachicardia, sottoslivellamento del tratto ST, seguiti da insorgenza di IMA non Q. Solo la metà dei casi di infarto perioperatorio è caratterizzato da rottura di una placca ateromasica, per la restante parte si verifica un mancato equilibrio tra consumo ed apporto di ossigeno.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

I beta bloccanti controllano efficacemente la frequenza cardiaca, la contrattilità, riducono il consumo di ossigeno miocardico e minimizzano il rischio di rottura di placche ateromasiche. Diversi trial randomizzati hanno dimostrato che il beta blocco perioperatorio contribuisce a ridurre in maniera significativa la mortalità cardiaca, l'insorgenza di ischemie e di IMA. Le linee guida dell'American Heart Association e dell'American College of Cardiology raccomandano l'uso dei beta bloccanti nella chirurgia vascolare in pazienti con uno o più fattori di rischio (classe IIa), e con minore forza se non ci sono fattori di rischio (classe IIb). L'uso dei beta bloccanti è in classe I di raccomandazione se c'è evidenza di ischemia, inducibile ai test non invasivi, e se i pazienti assumono beta bloccanti in terapia domiciliare.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

BREVIBLOC è indicato nel trattamento a breve termine delle: tachicardie sopraventricolari (al di fuori delle sindromi di pre-eccitazione), e particolarmente: fibrillazione atriale, flutter atriale, tachicardia sinusale ed in tutti i casi in cui si giudichi necessario un betabloccante di brevissima durata d'azione. Tachicardia ed ipertensione che si manifestino durante il periodo peri-operatorio.

L'esmololo non è raccomandato per l'uso cronico (Prod Info BREVIBLOC IV injection, 2007).

La specialità è formulata con la concentrazione pronta per l'uso endovena (10mg/ml). La dose di attacco è di 0.5mg/kg/min

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA DEL FARMACO

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

La vasta letteratura disponibile sull'esmololo ha analizzato l'utilizzo del farmaco nel contesto peri-post/operatorio per il controllo dell'ipertensione e la tachiaritmia (intra e post-operatoria). L'esmololo è indicato per il controllo rapido e a breve termine della velocità ventricolare in pazienti con fibrillazione o flutter atriale in contesto perioperatorio, postoperatorio, o altre situazioni di emergenza. E' anche indicato nella tachicardia del seno non compensata che necessita di intervento. L'esmololo non è raccomandato per l'uso cronico.

Il farmaco, da solo o in co-somministrazione ad oppiacei, riduce la tachicardia e l'ipertensione spesso associata all'induzione dell'anestesia, intubazione o estubazione, laringoscopia, broncoscopia, stimoli chirurgici (incisione, manipolazione d'organi), o emergenze dall'anestesia.

L'esmololo è efficace nel controllare l'ipertensione associate a emergenza da anestesia in pazienti sottoposti a neurochirurgia (Gibson et al, 1988), o nel postoperatorio in seguito a dissezione dell'aorta (Mohindra & Udeani, 1991). Nei pazienti sottoposti a chirurgia dell'arteria coronarica, l'esmololo può essere meno efficace se questi seguivano un trattamento cronico con beta bloccanti continuato fino al momento dell'intervento (de Bruijn et al, 1987).

Numerosi trials hanno dimostrato l'efficacia dell'esmololo nel trattamento delle tachiaritmie sopraventricolari in svariate situazioni critiche dove il controllo della velocità ventricolare è richiesta (Schwartz et al, 1988; Anon, 1986; Sung et al, 1986; Morganroth et al, 1985b; Abrams et al, 1985b; Byrd et al, 1984b). In alcuni di questi studi (Schwartz et al, 1988; Anon, 1986; Sung et al, 1986; Morganroth et al, 1985b; Abrams et al, 1985b) l'esmololo (500 mcg/kg in bolo seguito da 50 a 300 mcg/kg/min in infusione per 24 h) ha raggiunto il goal terapeutico (riduzione della velocità cardiaca dal 15% al 20%; velocità cardiaca inferiore a 100 battiti/min) nel 60% - 70% dei pazienti, con conversione al normale ritmo sinusale in 6% - 14% di pazienti. Solo due trial, che hanno arruolato pochi pazienti, hanno dimostrato performance migliori:

- lo studio di Byrd et al (1984b) ha dimostrato un controllo adeguato della velocità ventricolare nel 94% dei pazienti (n=16);
- lo studio di Gray et al (1985a) ha riportato una conversione del 45% alla velocità del ritmo del seno (n=11)

L'associazione di esmololo endovena e digossina si è dimostrata efficace nel controllare rapidamente e sostenere la risposta della velocità cardiaca alla fibrillazione o al flutter atriale. I pazienti hanno ricevuto una dose EV di digossina (0.25 o 0.5mg) e, se necessario, una seconda dose. L'esmololo endovena è stato iniziato immediatamente dopo la dose di digossina con un bolo iniziale di 10 - 20 mg seguito da infusione, titolata in step di 5min, di 2 mg/min fino a 16 mg/min in 25 min. Il controllo della velocità cardiaca si raggiunge in media dopo 21 min con un massimo effetto dopo 90 min. La conversione al ritmo sinusale avviene nel 25% dei pazienti. Gli autori suggeriscono che la terapia combinata possa avere un effetto additivo nel bloccare gli impulsi attraverso il nodo AV (Shettigar et al, 1993).

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

L'esmololo ha un'attività beta bloccante da 30 a 40 volte inferiore rispetto al propranololo, e approssimativamente lo stesso grado di cardio-selettività del metoprololo (Klein et al, 1984a; Gorczynski et al, 1983).

Gli studi comparativi sull'efficacia del farmaco rispetto ad altri impiegati per le stesse indicazioni hanno mostrato:

- pari capacità con il **propranololo** di ridurre la velocità cardiaca nelle tachiaritmie sopraventricolari (dal 64 al 69% di risposta con una riduzione della velocità cardiaca di 15 -20%; il recupero del normale ritmo sinusale nel 14-16%. Si registra una maggiore velocità di instaurazione del blocco beta per l'esmololo rispetto al propranololo;
- risultati pressoché identici con il **verapamile** nel controllo della tachicardia sopraventricolare. Lo studio randomizzato open label, ha confrontato gli effetti dei due farmaci sulla risposta ventricolare e sulla conversione al ritmo sinusale arruolando 31 pz con recente (meno di 24 ore) e 24 pz con prolungato flutter o fibrillazione atriale. La velocità ventricolare è diminuita del 28%-32% in ciascun gruppo. La metà dei pazienti trattati con esmololo hanno riacquisito il normale ritmo sinusale vs solo il 12% con il verapamile (Platia et al, 1989);
- sia l'esmololo che il **labetalolo** controllano l'ipertensione postoperatoria che fa seguito all'escissione di un tumore intracranico. L'unica differenza notata tra i due gruppi di pazienti è l'incidenza dell'ipotensione indotta dal farmaco (maggiore del 20% sotto la linea di base), notata in 15/25 pazienti (60%) del gruppo labetalolo paragonata a 4/25 (10%) del gruppo esmololo. Nessun farmaco ha un effetto significativo sulla pressione intracranica o sul flusso ematico cerebrale (Muzzi et al, 1990);
- l'esmololo e il **diltiazem** sono egualmente efficaci nel controllare la velocità ventricolare durante tachiaritmia sopraventricolare postoperatoria (SVT). Comunque durante le prime due ore in pazienti con SVT adenosina-resistente dopo chirurgia non-cardiaca, la velocità della conversione al ritmo sinusale è significativamente maggiore con esmololo (59% dei trattati) rispetto al diltiazem (33% dei trattati). Da evidenziare che in un sottogruppo di pazienti con fibrillazione atriale, la velocità di conversione al normale ritmo sinusale non è significativa entro le due ore nei due gruppi di trattati (59% vs 27%, rispettivamente; $p=0.067$). Dopo 2 ore, la velocità di conversione incrementa in entrambi i gruppi e dopo 12 ore non differisce significativamente. Anche la lunghezza della permanenza nel reparto di "cure intensive" e la mortalità all'interno dell'ospedale non differiscono tra i due gruppi (Balser et al, 1998);
- l'esmololo e il **diltiazem** sono entrambi efficaci per il trattamento di flutter/fibrillazione atriale che si può verificare dopo **chirurgia a cuore-aperto**. In uno studio randomizzato in aperto l'esmololo mostra una velocità di conversione del ritmo sinusale significativamente maggiore nelle prime ore dell'inizio della terapia (da 1h a 6h) ($n=30$). Due pazienti in ciascun gruppo riportavano flutter striale e i rimanenti ($n=13$) fibrillazione atriale. Dopo 1h, il 40% dei trattati con esmololo avevano ripristinato il ritmo sinusale vs il 6.7% di quelli ricevuti diltiazem ($p=0.04$). Dopo 6h, la velocità di conversione è stata del 66.6% per esmololo e 13.3% per diltiazem ($p < 0.05$); dopo 24h, i gruppi esmololo e diltiazem, non mostrano differenze significative sul ritmo sinusale. Il tempo per il controllo della velocità cardiaca (per definizione

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

< 90 battiti per minuto), il numero di pazienti richiedenti cardioversione, e la lunghezza dell'ospedalizzazione non differisce tra i due gruppi. Anche la frequenza di eventi avversi (ipotensione il più comune) è risultato simile.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

L'esmololo è un beta bloccante cardiosellettivo ad azione ultra-breve (emivita, 9 minuti) che è efficace nel trattamento di aritmie sopraventricolari, l'ischemia del miocardio e nel controllo dell'ipertensione e la tachicardia dovuti allo stress chirurgico sia negli interventi cardiaci che non cardiaci. Il farmaco offre vantaggi sugli altri beta-bloccanti iniettabili per la sua breve durata d'azione, che permette l'attenuazione rapida degli eventi avversi che possono manifestarsi durante il trattamento. L'uso limitato al setting perioperatorio, in pazienti ad alto rischio che non possono tollerare gli effetti collaterali derivanti da un prolungato blocco beta adrenergico, può essere utile.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI:

- Brevibloc infus 2500mg 10mg/ml Prezzo ex factory EURO 118,14 (DDD 2,5g=118,14)
- Brevibloc infus 5f.le100mg/10ml Prezzo ex factory EURO 5,91 (DDD 2,5g= 147,75)
- Seloken 5mg 5f.le (metoprololo) f.le Prezzo ex factory EURO 0,47 (DDD 0,15g=14.24)
- Inderal 5mg (propranololo) 5fl Prezzo E.1,074 (non in comm) (DDD 0.16g=34,368)
- Tildiem (diltiazem) 100mg 5f.le Prezzo EURO 2,88 (DDD 0.240g=6,92)
- Trandate (labetololo) 100mg 1 f.la Prezzo EURO 4,99 (DDD 0.6g= 30,06)

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

☒ proposta di inserimento **accolta**

☐ proposta di inserimento **non accolta**

☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

La vasta letteratura disponibile sull'esmololo ha analizzato l'utilizzo del farmaco nel contesto peri-post/operatorio per il controllo dell'ipertensione e la tachiaritmia (intra e post-operatoria). Numerosi trials hanno dimostrato l'efficacia dell'esmololo nel trattamento delle tachiaritmie sopraventricolari in svariate situazioni critiche dove il controllo della velocità ventricolare è richiesta. Il farmaco, da solo o in cosomministrazione ad oppiacei, riduce la tachicardia e l'ipertensione spesso associata all'induzione dell'anestesia, intubazione o estubazione, laringoscopia, broncoscopia, stimoli chirurgici (incisione, manipolazione d'organi), o emergenze dall'anestesia.

9. BIBLIOGRAFIA

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

1. Sharma et al, 1996;
2. Miller et al, 1991; Smith et al, 1991a;
3. Sheppard et al, 1990;
4. Oxorn et al, 1990;
5. Reves et al, 1990; Gold et al, 1989);
6. Schwartz et al, 1988;
7. Anon, 1986;
8. Sung et al, 1986;
9. Morganroth et al, 1985b;
10. Abrams et al, 1985b;
11. Byrd et al, 1984b;
12. Gibson et al, 1988;
13. Mohindra & Udeani, 1991;
14. De Bruijn et al, 1987;
15. Schwartz et al, 1988;
16. Anon, 1986;
17. Sung et al, 1986;
18. Morganroth et al, 1985b;
19. Abrams et al, 1985b;
20. Byrd et al, 1984b;
21. Schwartz et al, 1988;
22. Anon, 1986;
23. Sung et al, 1986;
24. Morganroth et al, 1985b;
25. Abrams et al, 1985b;
26. Byrd et al (1984b);
27. Gray et al (1985a);
28. Shettigar et al, 1993.