

POLIDOCANOLO

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI POLIDOCANOLO ATC C05BB02
(ATOSSISCLEROL®)**

Presentata da

Commissione Prontuario Terapeutico Provinciale Sanluri

In data 26 marzo 2007

Per le seguenti motivazioni :

1. *il Polidocanolo (Lauromacrogol 400) rappresenta il farmaco più utilizzato per la scleroterapia procedura raccomandata nello schema di trattamento nel sospetto di un'emorragia da varici;*
2. *la scleroterapia l'unica opzione possibile quando l'entità del sanguinamento non consente il preciso e corretto posizionamento dei lacci elastici.*

INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE CON POLIDOCANOLO

Le cause più frequenti di emorragia nel tratto gastrico sono ascrivibili alla presenza di varici derivanti dalla ipertensione portale. Si distinguono **varici gastriche ed esofagee** che possono essere presenti al contempo oppure in modo isolato. Le **gastriche** si distinguono in primarie (riscontrabili alla prima endoscopia, e presenti in circa il 20% dei pazienti con tutti i tipi di ipertensione) e secondarie (si formano in circa il 10% dei pazienti entro 2 anni dalla eradicazione delle varici esofagee). Le varici **esofagee** sono presenti nel 30% dei pazienti con cirrosi senza ascite, encefalopatia od ittero e nel 60% dei pazienti con cirrosi scompensata. Circa 1/3 dei pazienti con varici va incontro a sanguinamento e fino al 30% di questi episodi risulta fatale. Due terzi dei pazienti che sopravvivono al sanguinamento iniziale recidivano entro due anni più spesso entro sei settimane dalla emorragia iniziale.



STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

TRATTAMENTO DEL SANGUINAMENTO ACUTO

Può essere effettuato attraverso un'endoscopia d'urgenza, la legatura delle varici, la scleroterapia, la via farmacologica con octreotide/terlipressina.

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

POLIDOCANOLO

La legatura endoscopica è efficace quanto la scleroterapia ma presenta minori effetti collaterali, pertanto la scleroterapia dovrebbe essere un trattamento di seconda linea, di riconosciuta efficacia.

PREVENZIONE PRIMARIA

Beta-bloccanti

I beta-bloccanti non selettivi rappresentano il trattamento di scelta per la profilassi primaria del sanguinamento da varici, in quanto riducono la gittata cardiaca ed inducono vasocostrizione splanchnica², comportando una riduzione della pressione portale.

Isosorbide mononitrato (ISMN)

Il meccanismo d'azione dell'isosorbide mononitrato non è ben conosciuto, ma il farmaco è in grado di ridurre la pressione nel circolo portale². L'associazione tra beta-bloccanti e isosorbide mononitrato può migliorare la prevenzione del sanguinamento da varici. L'aggiunta dell'ISMN al beta-bloccante non si traduce, tuttavia, in aumento di sopravvivenza⁵ e l'associazione è meno ben tollerata dei beta-bloccanti in monoterapia^{2,5}

Legatura con Bendaggio Endoscopico delle Varici (EVBL)

I pazienti cirrotici con varici ad alto rischio e controindicazioni od intolleranza ai beta-bloccanti beneficiano della EVBL²⁻⁴. **La scleroterapia endoscopica in prevenzione primaria è stata attualmente ridimensionata dopo che la maggior parte degli studi non ha mostrato benefici superiori² rispetto alla legatura ed uno studio ha dimostrato un aumento di mortalità¹².**

PREVENZIONE SECONDARIA

Eradicazione endoscopica

Dopo il controllo del sanguinamento, il paziente dovrebbe essere sottoposto ad eradicazione delle varici per via endoscopica²⁻⁴. Le tecniche a disposizione sono la scleroterapia endoscopica e la legatura con EVBL. Una metanalisi dei principali studi di confronto tra le due metodiche¹⁵ ha mostrato che la EVBL comporta un rischio significativamente ridotto di risanguinamento (OR 0,52, 95% IC 0,37-0,74), stenosi esofagea (OR 0,67, 95% IC 0,46-0,98) e mortalità (OR 0,67, 95% IC 0,46-0,98). La EVBL rappresenta quindi il trattamento di scelta per la prevenzione della recidiva emorragica. La scleroterapia può essere usata dove non sia disponibile il bendaggio³. La combinazione EVBL + scleroterapia non sembra offrire un vantaggio addizionale rispetto alla sola EVBL².

Farmaci

I farmaci dovrebbero essere prescritti nei pazienti che non abbiano controindicazioni od intolleranza al trattamento. L'aggiunta di nadololo al trattamento eradicante con EVBL si è dimostrata più efficace nel prevenire le ricorrenze di sanguinamento esofageo rispetto alla EVBL da sola¹⁶.

POLIDOCANOLO

Decompressione chirurgica

La profilassi secondaria con decompressione chirurgica può essere più efficace della terapia endoscopica in pazienti selezionati con cirrosi Child-Pugh classe A o B che mantengano una buona riserva sintetica epatica².

Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS)

Nella prevenzione della recidiva di sanguinamento esofageo, la TIPS è più efficace della scleroterapia¹⁹ e della EVBL²⁰, ma non aumenta la sopravvivenza². È associata ad un peggioramento della encefalopatia ed è gravata da complicanze locali, quali stenosi (31% ad 1 anno, 47% a 2 anni).



INDICAZIONI REGistrate E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni terapeutiche registrate:

0,25% e 0,5% - Terapia sclerosante di piccole varici con un diametro inferiore a 1 mm (varici reticolari) e di telangectasie

1% - Terapia sclerosante di piccole varici con un diametro da 1 a 3 mm (varici reticolari) e del ramo centrale delle telangectasie

2% - Terapia sclerosante di varici medio calibro con un diametro da 2 a 4 mm

3% - Terapia sclerosante di varici medio calibro con un diametro da 4 a 8 mm e di emorroidi (di primo e secondo grado).



EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA:

In letteratura sono presenti numerosi studi che riconoscono l'efficacia della scleroterapia. Gli studi comparativi riportano minori effetti collaterali per la legatura delle varici rispetto al trattamento sclerosante con il polidocanolo:

Uno studio²¹ (60 pazienti) ha confrontato, per il trattamento delle varici esofagee emorragiche, la legatura con bendaggio endoscopico verso il trattamento combinato della EVBL con la scleroterapia. Lo studio non ha dimostrato la superiorità del trattamento combinato rispetto alla sola legatura.

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

POLIDOCANOLO

Un altro studio²² ha valutato il cambiamento nella gestione delle varici prima della pubblicazione delle linee-guida dell' American College of Gastroenterology (1997) e dopo la pubblicazione delle stesse (2000). Lo studio ha rilevato che dopo la pubblicazione delle linee-guida la maggior parte dei gastroenterologi ricorreva alla terapia farmacologica prima del trattamento endoscopico.

Una meta-analisi¹⁵ ha valutato che la terapia farmacologica migliora la terapia endoscopica nel controllo dell'emorragia ma non la mortalità.



VALUTAZIONE COMPARATIVA CON L'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Il trattamento per il sanguinamento delle varici contempla diverse opzioni che variano nel caso specifico. In letteratura la metanalisi dei principali studi di confronto tra le due metodiche di riferimento¹⁵ (legatura delle varici e terapia sclerosante) ha mostrato che la legatura comporta un rischio significativamente ridotto di risanguinamento (OR 0,52, 95% IC 0,37-0,74), stenosi esofagea (OR 0,67, 95% IC 0,46-0,98) e mortalità (OR 0,67, 95% IC 0,46-0,98). La EVBL rappresenta quindi il trattamento di prima scelta per la prevenzione della recidiva emorragica. **La scleroterapia dovrebbe essere usata dove non sia applicabile il bendaggio³.** La combinazione EVBL + scleroterapia non sembra offrire un vantaggio addizionale rispetto alla sola EVBL².



VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Il polidocanolo rappresenta uno standard di riferimento nei trattamenti acuti laddove la legatura non è praticabile. Le linee guida per i trattamenti acuti lo collocano in seconda linea rispetto alla legatura delle varici.



COSTO DEI FARMACI:

Costo di una confezione da 5 fiale da 2 ml di Atossisclerol 1% è di 13,10 euro

La dose media utilizzata è di 10-20 ml durante il trattamento delle varici, in confronto un set per legature elastiche costa circa 100,00 – 200,00 euro.

Espressione circa l'inserimento in PTR :     

 = proposta di inserimento **accolta**

Per le seguenti motivazioni:

Il farmaco viene inserito in prontuario regionale per tutte le sue indicazioni registrate

POLIDOCANOLO

BIBLIOGRAFIA

1. Krige JEJ et al. Portal hypertension - 1: varices. *BMJ* 2001; 322:348-350.
2. Sharara AI, Rockey DC, Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 345:669-681.
3. Jalan R, Hayes PC. UK Guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut* 2000; 46(suppl. III):1-5.
4. De Franchis R. Updating consensus in portal hypertension : Report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33:846-852.
5. Lebrec D. Drug therapy for portal hypertension. *Gut* 2001; 49:441-442.
6. Schepis F et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection ? *Hepatology* 2001; 33:333-338.
7. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices : a prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988; 319:983-989.
8. Burroughs AK, Patch D. Primary prevention of bleeding from esophageal varices. *N Engl J Med* 1999; 340:1033-1035.
9. Pagliaro L et al. Prevention of first bleeding in cirrhosis: a meta-analysis of randomized trials of nonsurgical treatment: *Ann Intern Med* 1992; 117:59-70.
10. Gruppo Triveneto per la ipertensione portale. Randomised trial of nadolol alone or with ISMN for primary prophylaxis of variceal bleeding. *Lancet* 1996; 348:1677-1681.
11. Merkel C et al. Long-term results of a clinical trial of nadolol with or without isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31: 324-329.
12. The Veterans Affairs Cooperative variceal Sclerotherapy Group. Prophylactic sclerotherapy for esophageal varices in men with alcoholic liver disease: a randomized, single-blind, multicenter clinical trial. *N Engl J Med* 1991; 324:1779-1784.
13. Sarin SK, Lamba GS et al. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of bleeding from esophageal varices. *N Engl J Med* 1999; 340:988-993.
14. Lui HF, Staneley AJ et al. Primary prophylaxis of variceal hemorrhage: a randomized controlled trial comparing band ligation, propranolol and isosorbide mononitrate. *Gastroenterology* 2002; 123:735-744.
15. Laine D, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123:280-287.
16. Lo GH et al.. Endoscopic variceal band ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology* 2000; 32:461-

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

POLIDOCANOLO

465.

17. Villanueva C et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 2001; 345:647-655.

18. Lo Gin-Ho, Chen Wen-Chi et al. Banding ligation versus nadolol and isosorbide mononitrate for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Gastroenterology* 2002; 123:728-734.

19. Sanyal AJ, Freedman AM et al. Transjugular portosystemic shunts compared with endoscopic sclerotherapy for the prevention of recurrent variceal hemorrhage: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126:849-857.

20. Jalan R, Forrest EH et al. A randomized trial comparing transjugular intrahepatic portosystemic shunt with variceal band ligation in the prevention of rebleeding from esophageal varices. *Hepatology* 1997; 26:1115-1122.

21. Traif AI, Fachartz Fs et al. *Randomized trial of ligation versus combined ligation and sclerotherapy for bleeding esophageal varices. Gastrointest. Endosc.* 1999; 50:1-6

22. Zaman, A. Hapke, et al Changing Compliance to the America College of Gastroenterology Guideline for the Management of Variceal Hemorrhage: A Regional Survey. *Am. J Gastroent.* 2004, 99; 4: 645-649.