



Associazione Medici Endocrinologi
Per la qualità clinica in Endocrinologia

TERAPIA DEI PROLATTINOMI

Edizione 2022



Terapia dei prolattinomi

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 14 novembre 2022

LG prodotta dall'Associazione Medici Endocrinologi (AME), in collaborazione con:

- Associazione Italiana di Neuroradiologia Diagnostica e Interventistica (AINR)
- Associazione Italiana di Radioterapia e Oncologia Clinica (AIRO)
- Associazione Nazionale Italiana Patologie ipofisarie (ANIPI)
- Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioc)
- Società Italiana di Endocrinologia (SIE)
- Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO)
- Società Italiana di Neurochirurgia (SINch)

LINEA GUIDA SULLA TERAPIA DEI PROLATTINOMI

Associazione Medici Endocrinologi (AME)  Associazione Medici Endocrinologi
Per la qualità clinica in Endocrinologia

Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO)  Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

Associazione Italiana di Neuroradiologia Diagnostica e Interventistica (AINR) 

Associazione Italiana di Radioterapia e Oncologia Clinica (AIRO)  Associazione Italiana
Radioterapia e Oncologia clinica

Associazione Nazionale Italiana Patologie ipofisarie (ANIPI)  A.N.I.P.I.

Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioc) 

Società Italiana di Endocrinologia (SIE)  Società Italiana
Endocrinologia

Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO)  SIGO
SOCIETÀ ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

Società Italiana di Neurochirurgia (SINch)  SINch[®]
SOCIETÀ ITALIANA
NEUROCHIRURGIA

INDICE DEL DOCUMENTO

ACRONIMI E TERMINI	6
GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LG	9
SCOPO E OBIETTIVI DELLA LINEA GUIDA	14
LISTA SINTETICA DELLE RACCOMANDAZIONI PER IL QUESITO CLINICO: Per il trattamento degli adenomi ipofisari PRL-secernenti dovrebbe essere utilizzata la terapia dopaminergica con cabergolina rispetto ad altre terapie farmacologiche, a nessun trattamento o altri trattamenti?	16
1. INTRODUZIONE E RAZIONALE	18
1.1. Epidemiologia	18
1.2. Clinica	18
1.3. Diagnostica	19
1.4. Terapia	21
1.5. Bibliografia	25
2. CONFLITTI DI INTERESSE	32
3. FINANZIAMENTI	33
4. IMPLICAZIONI ECONOMICHE RELATIVE ALLA LINEA GUIDA E LEA	33
5. IMPLEMENTAZIONE E MONITORAGGIO	37
6. LISTA DELLE RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI PER LA BUONA PRATICA CLINICA	39
7. METODOLOGIA	47
7.1. Sviluppo del quesito clinico	47
7.2. Selezione degli esiti	47

7.3. Ricerca della letteratura	48
7.4. Revisione sistematica della letteratura	48
7.5. Valutazione della qualità delle prove.....	48
7.6. Sviluppo delle raccomandazioni.....	49
7.7. Revisione esterna	51
7.8. Aggiornamento.....	51
7.9. Bibliografia.....	51
8. ANALISI DELLA LETTERATURA	52
SELEZIONE DEGLI STUDI E RISULTATI	52
Problema	71
Effetti desiderabili.....	74
Effetti indesiderabili.....	78
Certezza delle prove.....	83
Valori	84
Bilancio degli effetti.....	88
Risorse necessarie	89
Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie	90
Costo efficacia.....	91
Equità	92
Accettabilità	97
Fattibilità	103
RIASSUNTO DEI GIUDIZI	105
9. APPENDICI DELLA LG	108
Appendice 1 – Quesito clinico e criteri di inclusione.....	108
Appendice 2 - Strategia di ricerca.....	110
Appendice 3 – Processo di selezione degli studi.....	114

Identificazione	114
<i>Screening</i>	114
Eleggibilità	114
Inclusione.....	114
Appendice 4. Studi esclusi.....	115
Appendice 5 – Valutazione della qualità metodologica delle revisioni incluse (checklist AMSTAR 2)	118
Appendice 6. Sintesi delle caratteristiche delle revisioni sistematiche individuate	121
Appendice 7 - Tabelle di evidenza GRADE	126
Appendice 8. Forest plot	148
Appendice 9. Report di valutazione economica	150
1. METODI.....	150
2. RISULTATI.....	152
3. CONCLUSIONI.....	218
Appendice 10. Conflitti di interesse	222
Appendice 11. Altra documentazione	224
11.1. Votazione	224
11.2. Dichiarazioni.....	224
11.3 - AGREE Reporting Checklist	225

ACRONIMI E TERMINI

Acronimi

ABC: *Activity Based Costing*

ACTH: adrenocorticotropina

AGREE: *Appraisal of Guidelines for REsearch
& Evaluation*

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco

AINO: Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

AINR: Associazione Italiana di Neuroradiologia
Diagnostica e Interventistica

AIRO: Associazione Italiana di Radioterapia e
Oncologia Clinica

ALP: fosfatasi alcalina

ALT: alanina amino-transferasi

AME: Associazione Medici Endocrinologi

AMSTAR: *A MeaSurement Tool to Assess
systematic Reviews*

ANIPI: Associazione Nazionale Italiana
Patologie ipofisarie

ARAN: Agenzia per la Rappresentanza Negoziiale
delle Pubbliche Amministrazioni

AST: aspartato amino-transferasi

Br: bromocriptina

BSQ: *Body Shape Questionnaire*

Cab: cabergolina

CdI: conflitto di interesse

CDSR: *Cochrane Database of Systematic
Reviews*

CEA: *Cost-Efficacy Analysis*

CEAC: *Cost-Effectiveness Acceptability Curve*

CINHAL: *Cumulative Index to Nursing and
Allied Health Literature*

CNEC: Centro Nazionale per l'Eccellenza
Clinica, la Qualità e la sicurezza delle prove

CTS: Comitato Tecnico-Scientifico

DA: agonista dopaminergico

DEP: Dipartimento di Epidemiologia

DOPA: desossi-fenil-alanina

DRG: *diagnosis related group*

ECM: educazione continua in medicina

ERT: *Evidence Review Team* (gruppo di
revisione sistematica)

ETD: *evidence to decision*

FADOI: Federazione delle Associazioni dei
Dirigenti Ospedalieri Internisti

FIPA: *familial isolated pituitary adenoma*
(adenoma ipofisario isolato familiare)

FRS: *Figure Rating Scale*

FSH: ormone follicolo-stimolante

FT4: tiroxina libera

GGT: gamma-glutamyl transferasi

GH: *growth hormone* (ormone somatotropo)

GIMBE: Gruppo Italiano per la Medicina Basata
sulle Evidenze

GRADE: <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>	MMG: medico di medicina generale
HADS: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>	MP: macro-prolattinoma
HRQoL: <i>health related QoL</i> (QoL correlata alla salute)	N/A: non appropriato
IC: intervallo di confidenza	NHP: <i>Nottingham Health Profile</i>
ICER: <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>	NNT: <i>number needed to treat</i> (numero da trattare per ottenere un risultato)
IGF: <i>insulin-like growth factor</i> (fattore di crescita insulino-simile)	OCT: <i>optical coherence tomography</i> (tomografia ottica computerizzata)
IRCCS: Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico	OIS: <i>optimal information size</i> (dimensione ottimale dell'informazione)
IRP: <i>International Reference Preparation</i>	OR: <i>odds ratio</i>
ISS: Istituto Superiore di Sanità	PEG: polietilen-glicole
ITT: <i>Intention To Treat</i> (intenzione di trattamento)	PET: tomografia a emissione di positroni
LBNQ: <i>Leiden Bother and Needs Questionnaire</i>	PICO: Popolazione, Intervento, Comparatore, Outcome (esito)
LEA: livelli essenziali di assistenza	PRL: prolattina
LG: linea guida	PROM: <i>Patient Reported Outcome Measures</i> (misure di esito riportate dal paziente)
LH: ormone luteinizzante	PSA: antigene prostatico specifico
LINAC: acceleratore lineare	PSA: <i>Probabilistic sensitivity analysis</i> ,
MAC: macro-attività ambulatoriale complessa	PT: tempo di protrombina
MD: <i>Mean difference</i> (differenza media)	PTCOE: <i>Pituitary Tumors Centers of Excellence</i>
MdC: mezzo di contrasto	PTT: tempo di tromboplastina parziale
MEN: neoplasia endocrina multipla	QA team: <i>Quality Assurance team</i> (gruppo di lavoro sulla garanzia di qualità)
MESH: <i>Medical Subject Headings</i>	QALY: <i>Quality-Adjusted Life Years</i>
MFI: <i>Multidimensional Fatigue Inventory</i>	QoL: <i>quality of life</i> (qualità della vita)
microP: micro-prolattinoma	
MGMT: metilguanina-DNA metiltransferasi	

RCT: *Randomized Controlled Trial* (studio clinico randomizzato controllato)

RM: risonanza magnetica

RR: Rischio relativo

RS: Revisioni sistematiche

SDO: scheda di dimissione ospedaliera

SF-36: *Short Form-36*

SIAD: sindrome da inappropriata anti-diuresi

SIBioc: Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica

SIE: Società Italiana di Endocrinologia

SIGO: Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia

SINch: Società Italiana di Neurochirurgia

SMD: *Standardized mean difference* (differenza media standardizzata)

SNLG: sistema nazionale delle linee guida

SoF: *Summary of Findings* (riepilogo dei risultati)

SSN: Servizio Sanitario Nazionale

SSR: Servizio Sanitario Regionale

TC: tomografia computerizzata

TdR: *tumor diameter reduction* (riduzione del diametro tumorale)

TMZ: temozolomide

TSH: tireotropina

TSS: chirurgia trans-sfenoidale

TVR: *tumor volume reduction* (riduzione del volume tumorale)

VFD: *visual field defect* (difetto del campo visivo)

WHO: *World Health Organization*
(Organizzazione Mondiale della Sanità)

WTP: *Willingness-to-pay*

Termini

Allocation concealment: mascheramento della sequenza di randomizzazione

Attrition bias: descrizione dei dati disponibili dei partecipanti persi al *follow-up* o usciti dallo studio

Blinding: cecità

Incomplete outcome data: incompletezza dei dati sugli esiti

Other bias: altre distorsioni

Selective reporting bias: pubblicazione selettiva degli esiti di uno studio sperimentale

Sequence generation: generazione sequenza di randomizzazione

GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LG

Il *Panel* di Sviluppo della Linea Guida (LG) è stato costituito secondo criteri di multi-professionalità e multidisciplinarietà, si è insediato il 22 luglio 2020 e ha sviluppato il quesito PICO in collaborazione con il gruppo metodologico del Dipartimento di Epidemiologia (DEP) del Servizio Sanitario Regionale del Lazio.

Società Proponente: Associazione Medici Endocrinologi (AME), in collaborazione con:

- Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO);
- Associazione Italiana di Neuroradiologia Diagnostica e Interventistica (AINR);
- Associazione Italiana di Radioterapia e Oncologia Clinica (AIRO);
- Associazione Nazionale Italiana Patologie ipofisarie (ANIPI);
- Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioc);
- Società Italiana di Endocrinologia (SIE);
- Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO);
- Società Italiana di Neurochirurgia (SINch).

Membri del Comitato Tecnico-Scientifico

Renato Cozzi	AME	Già UO Endocrinologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano
Roberto Attanasio	AME	Commissione Scientifica AME, Presidente Eletto ICCE, Milano
Paolo Cappabianca	SINch	Divisione di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Università degli Studi di Napoli Federico II
Francesco Dotta	SIE	UOC Diabetologia, Policlinico “Le Scotte”, Università di Siena
Agostino Paoletta	AME	Endocrinologia, ULSS6 Euganea, Padova
Enrico Papini	AME	Struttura complessa di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)

Alessandro Scoppola	AME	UOSD Endocrinologia, ASL Roma 1, Ospedale S. Spirito
Agnese Persichetti*	AME	Libero professionista, Roma
Irene Samperi	AME	Endocrinologia, ASL Novara
* Coordinatore Segreteria Scientifica		

Panel della Linea Guida

Nome	Qualifica	Affiliazione	Società
Renato Cozzi	Endocrinologo, <i>Chair</i>	Già UO Endocrinologia, ASST Grande Ospedale Metropolitan Niguarda, Milano	AME
Renata Simona Auriemma	Endocrinologa	Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Sezione di Endocrinologia, Università "Federico II" di Napoli	SIE
Ernesto De Menis	Endocrinologo	UOC Medicina 2, Ospedale di Treviso; Dipartimento Funzionale Endocrino- Metabolico AULSS 2 Veneto	AME
Felice Esposito	Neurochirurgo	Neurochirurgia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali, Università degli Studi di Messina	SINch
Lawrence Fattori	Avvocato	Trento	Rappresentante dei pazienti
Emanuele Ferrante	Endocrinologo	UOC Endocrinologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano	SIE
Giuseppe Iatì	Radioterapista	UOC di Radioterapia Oncologica, A.O.U. "G. Martino", Messina	AIRO

Diego Mazzatenta	Neurochirurgo	IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Programma Neurochirurgia Ipofisi - Pituitary Unit, Bologna	SINch
Maurizio Poggi	Endocrinologo	Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Ospedale S. Andrea, Università di Roma Sapienza	AME
Roberta Rudà	Neuro-oncologa	UOC di Neurologia, Ospedale di Castelfranco Veneto (TV); Divisione di Neuro-Oncologia, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino	AINO
Fabio Tortora	Neuroradiologo	Unità di Neuroradiologia Interventistica, Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università "Federico II" di Napoli	AINR

Gruppo metodologico (*Evidence Review Team*)

Nome	Affiliazione
Michele Basile	Alta Scuola di Economia e <i>Management</i> dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Fabio Cruciani	Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R.- ASL Roma1 Regione Lazio
Zuzana Mitrova	Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R.- ASL Roma1 Regione Lazio
Rosella Saulle	Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R.- ASL Roma1 Regione Lazio
Simona Vecchi	Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R.- ASL Roma1 Regione Lazio

Revisori esterni

Dopo la stesura, la LG è stata valutata da un *team* di revisori esperti, che hanno fornito commenti, successivamente analizzati dai membri del *panel*.

Nome	Qualifica	Affiliazione	Società
Alessandro Bozzao	Neuroradiologo	UOC Neuroradiologia, A.O. Sant'Andrea, Roma; Sapienza Università di Roma, Facoltà di Medicina e Psicologia, Dipartimento NESMOS - Neuroscienze, Salute Mentale, Organi di Senso	AINR
Marco Caputo	Medico di Laboratorio	Laboratorio Analisi Cliniche e Microbiologia, Synlab SRL, Calenzano, (FI)	
Francesco Doglietto	Neurochirurgo	Neurochirurgia, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS e Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma	SINch
Francesco Ferràù	Endocrinologo	UOC di Endocrinologia, AOU Policlinico G Martino, Messina	SIE
Andrea Lania	Endocrinologo	Unità di Endocrinologia, Diabetologia e Andrologia Medica, Dipartimento di Scienze Biomediche, Università Humanitas, Rozzano (MI)	SIE
Stefano Laureti	Endocrinologo, MMG	Convenzionato con il SSN, USL Umbria 1, Perugia	AME
Stefano Lello	Ginecologo	Dipartimento per la Tutela della Salute della Donna e del Bambino - Fondazione Policlinico Gemelli, Roma	SIGO

Davide Locatelli	Neurochirurgo	Divisione di Neurochirurgia, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Dipartimento di Biotecnologia e Scienze della Vita, Università dell'Insubria, Varese	SINch
Pietro Maffei	Endocrinologo	Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Medicina	AME
Giuseppe Minniti	Radioterapista	Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Neuroscienze, Università di Siena	AIRO
Alessandro Peri	Endocrinologo	Unità Patologie Ipotalamo-Ipofisarie e Alterazioni del Sodio, SOD Endocrinologia, AOU Careggi, Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università di Firenze	SIE
Chiara Ruini	Psicologa	Dipartimento di Psicologia, Università di Bologna	-
Fabio Settanni	Medico di laboratorio	Laboratorio di Biochimica Clinica, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino	-
Antonio Silvani	Neuro-oncologo	Unità Operativa Neuro-oncologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano	AINO
Nadia Veronese	Infermiera	Poliambulatorio Medico, DH/MAC Endocrinologia, Pneumologia, Diabetologia, Allergologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano	-

Segreteria scientifica

Nome	Affiliazione
Agnese Persichetti	Commissione Scientifica AME, Roma
Roberto Attanasio	Commissione Scientifica AME, Milano
Irene Samperi	Endocrinologia, ASL Novara

Segreteria organizzativa

Arianna Iacuzzo	Segreteria AME, Udine
-----------------	-----------------------

SCOPO E OBIETTIVI DELLA LINEA GUIDA

Scopo della presente LG è produrre raccomandazioni operative per il trattamento dei pazienti adulti (> 18 anni) con adenoma ipofisario prolattino-secernente, sulla base delle evidenze disponibili e nel rispetto delle preferenze del paziente, valutando l'ambito e il consumo di risorse per la contestualizzazione più appropriata nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

La finalità è migliorare e standardizzare il trattamento del prolattinoma, in base all'evidenza dei dati di letteratura analizzata secondo il metodo GRADE, offrendo ai pazienti la possibilità della migliore cura su tutto il territorio nazionale.

Il presente documento prende in esame le opzioni di trattamento per l'adenoma ipofisario prolattino-secernente nell'adulto.

Non verranno qui considerati i casi che riguardano i minori di 18 anni, le donne in gravidanza o durante l'allattamento, le forme familiari e gli adenomi ipofisari a secrezione pluri-ormonale.

Il beneficio atteso da questa LG è il miglioramento della qualità delle cure e l'omogeneizzazione delle stesse su tutto il territorio nazionale.

Popolazione target. La popolazione di pazienti adulti con prolattinoma è il *target* della presente LG, che mira a definire i tempi e le modalità terapeutiche più opportune per la loro gestione clinica. Le preferenze dei

pazienti sono state raccolte e verificate mediante la partecipazione al gruppo di elaborazione della LG di un paziente.

Destinatari della linea guida

La presente LG è destinata a medici e operatori sanitari coinvolti nella gestione clinica dei pazienti con prolattinoma, in particolare specialisti in endocrinologia del territorio e di centri di 2° livello, MMG, neurochirurghi, ginecologi.

La LG è, inoltre, un riferimento per le Associazioni dei Pazienti, per raggiungere una corretta informazione sullo stato dell'arte nella gestione del prolattinoma.

Setting e contesto assistenziale

Gli interventi terapeutici oggetto della LG si attuano a livello ambulatoriale e ospedaliero.

LISTA SINTETICA DELLE RACCOMANDAZIONI PER IL QUESITO CLINICO: PER IL TRATTAMENTO DEGLI ADENOMI IPOFISARI PRL-SECERNENTI DOVREBBE ESSERE UTILIZZATA LA TERAPIA DOPAMINERGICA CON CABERGOLINA RISPETTO AD ALTRE TERAPIE FARMACOLOGICHE, A NESSUN TRATTAMENTO O ALTRI TRATTAMENTI?

Qualità delle prove	Raccomandazione 1	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nel paziente con adenoma ipofisario PRL-secernente si raccomanda il trattamento farmacologico di prima linea con cabergolina, rispetto al dopamino-agonista alternativo bromocriptina, da utilizzare alla dose minima efficace in grado di ottenere la regressione del quadro clinico.	Forte a favore dell'intervento (cabergolina)

Qualità delle prove	Raccomandazione 2	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nel paziente con adenoma ipofisario PRL-secernente non invasivo (sia micro che macro) si suggerisce di proporre, preferibilmente durante una valutazione congiunta tra gli esperti di patologia ipofisaria, cabergolina e neurochirurgia come opzioni alternative di prima linea, tra cui scegliere in accordo con la volontà del paziente.	Debole (condizionata) sia a favore dell'intervento (trattamento farmacologico con cabergolina) che del confronto (terapia neurochirurgica)

Qualità delle prove	Raccomandazione 3	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nel paziente con adenoma ipofisario PRL-secernente e intolleranza a cabergolina, che non sia candidato a chirurgia, si suggerisce il trattamento con bromocriptina.	Debole (condizionata) contro l'intervento (cabergolina)

Qualità delle prove	Raccomandazione 4	Forza della raccomandazione
Molto bassa	<p>Nel paziente con adenoma ipofisario PRL-secernente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • il cui danno neuro-oftalmico grave non migliori rapidamente in corso di terapia con cabergolina (entro due settimane); • resistente o intollerante alla terapia con cabergolina e altri dopamino-agonisti; • in cui si verifichi una perdita di efficacia di cabergolina e altri dopamino-agonisti (cosiddetto scappamento); • in cui sia necessario un trattamento ma che non sia disponibile ad assumere una terapia farmacologica cronica, • si raccomanda la neurochirurgia. 	Forte contro l'intervento (cabergolina)

Qualità delle prove	Raccomandazione 5	Forza della raccomandazione
Bassa	<p>Nel paziente con adenoma ipofisario PRL-secernente e progressione tumorale nonostante la terapia con cabergolina o altri dopamino-agonisti + neurochirurgia, si raccomanda che un <i>team</i> esperto in campo ipofisario avvii un approccio multi-modale in tempi adeguati al decorso della malattia (re-intervento chirurgico + radioterapia + dopamino-agonista + eventuale temozolomide).</p>	Forte contro l'intervento (cabergolina da sola)

A complemento delle raccomandazioni, è stata formulata e condivisa una serie di indicazioni per la buona pratica clinica (vedi [capitolo 6](#)).

1. INTRODUZIONE E RAZIONALE

1.1. Epidemiologia

Gli adenomi secernenti prolattina (PRL) o prolattinomi sono il tipo più frequente di adenoma ipofisario (circa il 50% di tutti gli adenomi), con una prevalenza di ~50 per 100.000 abitanti e un'incidenza di 3-5 nuovi casi/100.000/anno (1,2).

In relazione alle dimensioni vengono classificati come micro-prolattinomi (microP) o macro-prolattinomi (MP), con diametro, rispettivamente, < 10 mm e \geq 10 mm (si definiscono giganti se hanno diametro > 40 mm).

I microP si ritrovano soprattutto nelle donne in età fertile e i MP negli uomini ultra50enni. In alcuni casi l'adenoma produce altri ormoni oltre alla PRL (soprattutto GH). I carcinomi PRL-secernenti sono molto rari e definiti solo dalla presenza di metastasi (3).

Nella maggior parte dei casi si tratta di malattia sporadica, ma talvolta il prolattinoma può comparire nell'ambito di sindromi genetiche (1.5-3% dei casi), soprattutto MEN-1 (4) e FIPA (5).

La morbilità (diabete, malattie cardio-vascolari e cancro) non è aumentata (6), ma nei MP è stata descritta una mortalità precoce, forse dovuta direttamente o indirettamente all'ipopituitarismo associato.

1.2. Clinica

La presentazione clinica che porta ad avviare l'*iter* diagnostico può essere diversa in relazione a età e sesso.

Le donne in età fertile lamentano sintomi endocrini: oligo-amenorrea, infertilità, galattorrea, diminuzione della *libido* (1,7); dopo la menopausa si presentano all'attenzione medica per l'effetto massa dovuto a un voluminoso adenoma (vedi oltre).

La presentazione negli uomini è dovuta a effetto massa in metà dei casi e a ipogonadismo nell'altra metà (1): soprattutto perdita della libido, disfunzione erettile e infertilità, mentre sono meno frequenti ginecomastia e galattorrea (8). Possono poi esserci altri sintomi dipendenti dall'ipogonadismo, come diminuzione della forza muscolare e anemia (9).

Sintomi e segni da effetto massa (nei MP) comprendono deficit visivo (soprattutto alterazioni campimetriche), cefalea (10,11,12) e ipopituitarismo (da compressione diretta del tessuto ipofisario sano, da disconnessione ipotalamica per compressione del peduncolo o da apoplezia). Sono più rari idrocefalo, erosione delle strutture

ossee della base cranica, paralisi dei nervi cranici (13).

Direttamente o attraverso l'ipogonadismo, l'iperprolattinemia può portare a osteoporosi e fratture ossee (14,15), con miglioramento dei valori densitometrici dopo trattamento efficace (16).

1.3. Diagnostica

Fisiologicamente la secrezione di PRL non è pulsatile, con un ritmo circadiano che porta a livelli più alti nelle prime ore del mattino (17).

La diagnosi di iperprolattinemia si basa sulla misura dei livelli circolanti di PRL. Fattori pre-analitici di cui tener conto (e da evitare) sono lo stress (compreso quello della puntura venosa) e l'esercizio fisico, che stimolano la secrezione di PRL. Il metodo più attendibile per il dosaggio è quindi il prelievo al mattino a digiuno, 2 ore dopo il risveglio: utilizzare preferibilmente ago-cannula G22, da mantenere pervio con infusione lenta di soluzione fisiologica; attendere 15-20 minuti prima di eseguire il prelievo ematico, evitando se possibile l'uso del laccio emostatico, utilizzando un rubinetto a 3 vie ed eliminando i primi 3 mL di sangue (diluiti dalla fisiologica). Eventualmente può essere eseguito un secondo prelievo con la stessa procedura dopo altri 15-20 minuti (18).

Esistono diverse forme circolanti di PRL (19): quella biologicamente attiva è la forma monomerica (solitamente 80-95%); isoforme dimeriche (*big* PRL) e polimeriche (*big-big* PRL o macroprolattina) costituiscono < 10% e 1%, rispettivamente, del totale della PRL circolante in condizioni normali.

Devono essere utilizzati metodi di dosaggio della PRL non competitivi, a "sandwich" eterogeneo, con 2 anticorpi che riconoscono differenti epitopi della molecola, calibrati contro *standard* di riferimento riconosciuti, come WHO 1st IRP 75/504, IS 83/562, o IS 84/500.

Particolare attenzione deve essere posta alle possibili interferenze sul dosaggio, soprattutto quando non c'è corrispondenza fra il quadro clinico e i valori riscontrati di PRL:

- macroprolattina: porta a valori inappropriatamente alti. Il metodo di screening più efficace ed economico è la precipitazione con PEG: un recupero di PRL dopo PEG < 40% è indicativo di macroprolattinemia, mentre se è > 60% si tratta di iperprolattinemia monomerica ("vera") (19,20,21);
- effetto gancio: porta a valori inappropriatamente bassi. Con i dosaggi moderni è un fenomeno raro, ma nel sospetto il campione va ridosato con diluizioni progressive (17,22). Un nuovo dosaggio con diluizione del

campione va chiesto anche nel caso di referti che riportano “PRL maggiore di ...” senza specificare il valore preciso, in maniera da avere un punto di partenza preciso per il follow-up;

- biotina (contenuta in molti integratori): porta a valori inappropriatamente bassi (23). Il dosaggio va ripetuto dopo sospensione dell’integratore per alcuni giorni;
- anticorpi eterofili: il dosaggio va ripetuto dopo appropriato trattamento del campione (24).

Una volta stabilita la presenza di iperprolattinemia “vera”, il livello di iperprolattinemia può orientare sulla diagnosi: livelli maggiori di 200-250 ng/mL indirizzano verso il MP, mentre livelli minori possono essere causati da microP e da altre cause fisiologiche, patologiche e iatrogene (20):

- cause fisiologiche e para-fisiologiche: gravidanza, allattamento, *stress*, manipolazione mammaria (*piercing*, masto-plastica);
- lesioni ipofisarie non secernenti (adenomi clinicamente non funzionanti, *empty sella*, processi tumorali, infettivi e infiammatori che coinvolgono l’ipotalamo, la regione peri-sellare, il peduncolo ipofisario o l’ipofisi stessa) per deconnessione fra ipotalamo e ipofisi, con conseguente blocco della fisiologica regolazione dopaminergica inibitoria sulla PRL;
- malattie non endocrine: cirrosi epatica, insufficienza renale, herpes zoster che coinvolge la parete toracica, neurinoma dei nervi intercostali (9);
- altre malattie endocrine: ipotiroidismo primario (25), sindrome dell’ovaio policistico (9);
- farmaci che interferiscono con la regolazione dopaminergica e/o serotoninergica (tabella) (17,26,27,28).

Cause iatrogene di iperprolattinemia	
Anti-psicotici	Prima generazione: fenotiazine, tioxanteni, butirrofenoni Seconda generazione: amisulpiride, risperidone
Anti-depressivi	Triciclici: imipramina, amitriptilina Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina
Cardio-vascolari	Reserpina, verapamil, α -metil-DOPA
Gastro-intestinali	Metoclopramide, domperidone, L-sulpiride, cimetidina, ranitidina
Miscellanea	Oppioidi, cocaina, marijuana, anestetici, estrogeni

Per confermare che la diagnosi di iperprolattinemia sia da attribuire a lesione ipofisaria, si deve eseguire una RM della regione ipotalamo-ipofisaria con metodica standardizzata (sequenze in T1 e T2 sul piano coronale e sagittale, senza e con MdC, preferibilmente anche con tecnica dinamica in caso di micro-prolattinoma), utilizzando un'apparecchiatura da almeno 1.5 Tesla. Gli adenomi ipofisari sono solitamente lievemente ipointensi o isointensi in T1 e con aspetto variabile in T2 (29,30). Possono essere presenti componenti cistiche ed emorragiche.

1.4. Terapia

La **terapia farmacologica** con gli agonisti dopaminergici (DA) è la prima linea di trattamento in quasi tutti i casi (7), in grado di ottenere la normalizzazione dei livelli di PRL in quasi il 90% dei microP e nel 75-80% dei MP (31), con riduzione del volume tumorale in più del 90% dei MP non precedentemente trattati (32).

I DA disponibili in Italia sono cabergolina (Cab) e bromocriptina (Br).

Cab è la prima scelta per efficacia, tollerabilità e durata d'azione (33,34): si parte solitamente con 0.25–0.5 mg/settimana somministrati 1 o 2 volte a settimana alla sera. La dose viene poi aggiustata in relazione alla risposta, a intervalli di 1-3 mesi nei microP e più frequenti nei MP (anche ogni settimana se c'è danno visivo), fino a una dose di mantenimento che va di solito da 0.5 a 2 mg/settimana (in casi particolari fino a 3.5 mg/settimana) (35).

Br è usata più di rado perché richiede 2-3 somministrazioni/die (per una dose complessiva solitamente di 2.5-10 mg/die) ed è tollerata peggio (36).

Gli **effetti collaterali** più tipici dei DA, di intensità lieve-moderata e solitamente transitori, sono nausea, vomito, ipotensione ortostatica, sonnolenza, sensazione di naso "tappato", cefalea, stipsi e fenomeno di Raynaud. Il rischio di apoplessia è molto limitato se si parte con dosi basse di farmaco. Più rari ma più preoccupanti sono i sintomi neuro-psichiatrici: psicosi e disordini del controllo degli impulsi (ludopatia, *shopping* compulsivo, bulimia, ipersessualità) (37,38). Nei pazienti con voluminosi adenomi invasivi erosivi del pavimento sellare può comparire rino-liquorrea che richiede intervento neurochirurgico (13). L'allarme sul possibile sviluppo di valvulopatie è stato in gran parte ridimensionato in questo ambito e con questi dosaggi di DA (39,40). Le anomalie ecocardiografiche subcliniche non rappresentano un'indicazione alla sospensione del trattamento.

Nei microP lo **scopo del trattamento** è il ripristino dell'eugonadismo (cicli ovulatori nella donna e potenza sessuale nell'uomo, libido in entrambi i sessi) e della fertilità e la scomparsa della galattorrea. Non è importante invece il controllo tumorale, perché il microP non tende a crescere spontaneamente (41,42). Attenzione alla copertura contraccettiva, perché si può rapidamente ripristinare l'ovulazione. La terapia deve essere sospesa in gravidanza (41).

Nei MP lo scopo del trattamento è il veloce controllo dei sintomi neurologici e oftalmologici, la riduzione/scomparsa del tumore, la normalizzazione dell'iperprolattinemia con ripristino dell'eugonadismo e della fertilità e la scomparsa della galattorrea. Nei pazienti responsivi (la maggior parte) il trattamento ottiene la normalizzazione della PRL e la progressiva diminuzione del volume tumorale (fino alla scomparsa e all'*empty sella*) indipendentemente dai valori ormonali e dalle dimensioni del tumore di partenza (41,43), consentendo di scalare la dose mantenendo l'efficacia. L'efficacia iniziale può essere molto rapida, con miglioramento dei disturbi visivi entro 24-72 ore dalla partenza.

Il paziente con sintomi neuro-oftalmologici persistenti, o con aumento del volume tumorale durante il trattamento, o con ri-aumento dei livelli di PRL nonostante l'assunzione costante del trattamento, va inviato alla neurochirurgia.

Modalità del follow-up durante la terapia con DA. Nei casi più gravi, con alterazioni visive, i controlli devono essere ravvicinati (41):

- valutazione clinica e neuro-oftalmologica nel primo mese per decidere sull'eventuale opzione chirurgica;
- dosaggio di PRL settimanale o mensile nei primi 3 mesi e poi più diradato se il trattamento è efficace;
- RM in relazione alle variazioni di PRL e campimetriche.

Nei casi meno gravi, senza alterazioni visive, la prima valutazione può essere fatta a 3-6 mesi e le successive secondo la risposta: ogni 6-12 mesi nei pazienti responsivi e ogni 3-6 mesi in quelli con risposta solo parziale.

Un problema ancora aperto è la **possibilità di sospendere la terapia con DA** una volta ottenuto e stabilizzato il risultato per lungo tempo (oltre 2 anni) (44). Recenti metanalisi dimostrano che il tasso di remissione (inteso come valori di PRL persistentemente normali dopo molti mesi dalla sospensione del farmaco) è minore del 40%, soprattutto nei MP (45,46). Anche se sono stati ipotizzati differenti fattori predittivi di remissione a lungo termine dopo la sospensione del trattamento (7,45,46,47), dal punto di vista pratico la terapia con DA non va sospesa se i valori di PRL riaumentano dopo diminuzione della dose e la gestione deve essere differente nelle

diverse tipologie di paziente e tumore (41):

- nei microP il trattamento non va sospeso nei maschi, mentre può essere sospeso nelle donne in post-menopausa;
- nei MP il trattamento va mantenuto salvo rare eccezioni.

Dopo il tentativo di sospensione, la PRL va ricontrollata a 3 mesi (e la RM in relazione all'aumento dei valori di PRL). Va valutata a livello individuale la scelta fra un semplice *follow-up* annuale con solo dosaggio di PRL mantenendo la terapia con DA e un monitoraggio più indaginoso e frequente nel tentativo di sospendere la terapia.

Anche se la terapia con DA è spesso in grado di far regredire l'**ipogonadismo** (48,49,50), sono frequenti i casi di MP in cui questo non avviene ed è necessario somministrare steroidi sessuali (o gonadotropine se è necessario ripristinare la fertilità) (48,49,50,51,0).

La **terapia neurochirurgica** è stata tradizionalmente considerata di seconda linea dopo l'introduzione dei DA, da riservare ai pazienti con resistenza (o scappamento) o intolleranza o controindicazione ai DA (o che non vogliono una terapia cronica) e con rino-liquorrea (spontanea o indotta da) (53).

Questa linea di condotta sta cambiando in relazione al miglioramento delle tecniche chirurgiche, che ha reso l'intervento trans-sfenoidale un'opzione da considerare anche in prima battuta, visto l'alto tasso di efficacia in mani esperte. Una recente metanalisi ha indicato che si ottiene la remissione a lungo termine nel 74% dei pazienti operati, indipendentemente dalla tecnica microchirurgica o endoscopica: 83% dei microP e 60% dei MP (fino all'89% se inclusi nei confini sellari) (54,55,56,57). Il tasso di guarigione crolla però fino al 10% in caso di adenomi giganti o invasivi (58). Il tasso di complicanze è molto basso (1-4%) (59,60): diabete insipido permanente (0-5%), meningite (0-3%), rino-liquorrea (2-5%). Sono riportati anche diabete insipido transitorio (7-28%), SIAD (5-14%), ipopituitarismo (1-4%), ma anche miglioramento della funzione ipofisaria fino al 35% dei casi (59). La recidiva post-chirurgica è descritta fino al 18% dei casi a 5 anni (61).

Dopo la chirurgia si consiglia valutazione rapida di PRL e dopo 3-4 mesi di funzione ipofisaria e RM (41).

La **terapia radiante** ha lo scopo di controllare la crescita tumorale ed è riservata ai pazienti operati senza remissione con residuo tumorale e resistenti ai DA. La radioterapia frazionata porta a controllo tumorale in oltre l'80% dei casi e a normalizzazione di PRL nel 20-30% (0,63). Attualmente è molto più utilizzata la radiocirurgia stereotassica (ad esempio con *gamma-knife*), che ha il vantaggio di portare una dose elevata di radiazione in un'area ben delimitata con un'unica somministrazione. Un recente studio multicentrico ne ha dimostrato l'efficacia a 5 anni sul controllo tumorale nel 95% dei casi e sulla normalizzazione della PRL nel 43% (64).

Dopo trattamento radiante bisogna eseguire un monitoraggio seriato di RM (la prima valutazione dopo 2-3 mesi) e PRL (ogni 3-6 mesi nel primo anno) e poi secondo la risposta negli anni successivi. Raggiunta la normalizzazione della PRL, si può lentamente scalare la terapia con DA fino a sospensione definitiva. Va monitorata anche la funzione ipofisaria, per instaurare prontamente una terapia sostitutiva all'insorgere del/dei deficit (65). Nuovi deficit (non pre-esistenti) sono stati riportati nel 25% dei casi (64).

Malattia resistente e aggressiva

La definizione accettata di resistenza ai DA si basa sull'incapacità di normalizzare i valori di PRL e di ottenere almeno il 50% di riduzione delle dimensioni tumorali con le dosi massime tollerate di farmaco (66). Nella comune pratica clinica, la dose massima di Cab è 4 mg/settimana (35) e il periodo da considerare è di almeno 6 mesi con la dose massima tollerata (67).

La resistenza è riportata in circa il 20-30% dei casi con Br e nel 10% con Cab (68) ed è più frequente nei MP, nei tumori invasivi e nei maschi (68,69,70).

I pazienti resistenti ai DA vanno inviati alla neurochirurgia, anche se la resezione sarà probabilmente incompleta (41). Il *debulking* chirurgico può migliorare il controllo ormonale con minori dosi post-operatorie di Cab (35,57). Ai pazienti che non rispondono ai DA dopo neurochirurgia inefficace deve essere proposta la radioterapia (68). I casi resistenti/aggressivi possono essere sottoposti a ripetuti interventi neurochirurgici.

In una minoranza di casi con resistenza completa ai DA e insuccesso di chirurgia e radioterapia, se il tumore ha una crescita incontrollata e progressiva (1,71) la prima opzione è la chemioterapia con temozolomide, agente alchilante attivo per via orale, approvato in Italia per questa indicazione. Una recente *survey* su 165 pazienti trattati con temozolomide (72) ha evidenziato risposta radiologica positiva (completa, parziale o

stabilizzazione) nel 79% dei casi.

Le opzioni terapeutiche per i pazienti con progressione durante temozolomide o recidiva dopo risposta iniziale sono scarse.

1.5. Bibliografia

1. Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of prolactinomas: the old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019, 33: 101290. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101290>.
2. Vroonen L, Daly AF, Beckers A. Epidemiology and management challenges in prolactinomas. *Neuroendocrinology* 2019, 109: 20–27. [DOI: 10.1159/000497746](https://doi.org/10.1159/000497746).
3. Olarescu NC, Perez-Rivas LG, Gatto F, et al, on behalf of EYRC (ENEA Young Researcher Committee). Aggressive and malignant prolactinomas. *Neuroendocrinology* 2019, 109: 57-69. [DOI:10.1159/000497205](https://doi.org/10.1159/000497205).
4. De Laat JM, Dekkers OM, Pieterman CR, et al. Long-term natural course of pituitary tumors in patients with MEN1: results from the Dutch MEN1 study group (DMSG). *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100: 3288–3296. [DOI: 10.1210/JC.2015-2015](https://doi.org/10.1210/JC.2015-2015).
5. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, et al. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: E373-83. [DOI: 10.1210/jc.2009-2556](https://doi.org/10.1210/jc.2009-2556).
6. Soto-Pedre E, Newey PJ, Bevan JS, Leese GP. Morbidity and mortality in patients with hyperprolactinemia: the PROLEARs study. *Endocr Connect* 2017, 6: 580-588. [DOI: 10.1530/EC-17-0171](https://doi.org/10.1530/EC-17-0171).
7. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96: 273–288. [DOI: 10.1210/jc.2010-1692](https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692).
8. De Rosa M, Zarrilli S, Di Sarno A, et al. Hyperprolactinemia in men: clinical and biochemical features and response to treatment. *Endocrine* 2003, 20: 75–82. <https://doi.org/10.1385/ENDO:20:1-2:75>.
9. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinemia. *J Clin Med* 2019, 8: 2203. [DOI: 10.3390/jcm8122203](https://doi.org/10.3390/jcm8122203).

10. Hayashi Y, Sasagawa Y, Oishi M, et al. Contribution of intrasellar pressure elevation to headache manifestation in pituitary adenoma evaluated with intraoperative pressure measurement. *Neurosurgery* 2019, 84: 599-606. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy087>.
11. Bussone G, Usai S, Moschiano F. How to investigate and treat: headache and hyperprolactinemia. *Curr Pain Headache Rep* 2012, 16: 365–370. <https://doi.org/10.1007/s11916-012-0267-x>.
12. Kallestrup MM, Kasch H, Østerby T, et al. Prolactinoma-associated headache and dopamine agonist treatment. *Cephalalgia* 2014, 34: 493–502. <https://doi.org/10.1177/0333102413515343>.
13. Česák T, Poczós P, Adamkov J, et al. Medically induced CSF rhinorrhea following treatment of macroprolactinoma: case series and literature review. *Pituitary* 2018, 21: 561–570. <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0907-1>.
14. Di Filippo L, Doga M, Resmini E, Giustina A. Hyperprolactinemia and bone. *Pituitary* 2020, 23: 314-321. [DOI: 10.1007/s11102-020-01041-3](https://doi.org/10.1007/s11102-020-01041-3).
15. Mazziotti G, Mancini T, Mormando M, et al. High prevalence of radiological vertebral fractures in women with prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 2011, 14: 299-306. [DOI: 10.1007/s11102-011-0293-4](https://doi.org/10.1007/s11102-011-0293-4).
16. Klibanski A, Greenspan SL. Increase in bone mass after treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 1986, 315: 542–546. [DOI: 10.1056/NEJM198608283150903](https://doi.org/10.1056/NEJM198608283150903).
17. Vilar L, Freitas Vilar C, Lyra R, Freitas MC. Pitfalls in the diagnostic evaluation of hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology* 2019, 109: 7–19. [DOI: 10.1159/000499694](https://doi.org/10.1159/000499694).
18. Tsur A, Dreyfuss E, Ness-Abramof R, et al. Role of cannulated prolactin test in evaluation of hyperprolactinemia - A retrospective study. *Endocr Pract* 2020, 26: 1304-1311. [DOI: 10.4158/EP-2020-0260](https://doi.org/10.4158/EP-2020-0260).
19. Sturk A, Sanders GT. Macro-enzymes: prevalence, composition, detection and clinical relevance. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990, 28: 65-81. [PMID: 2184194](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2184194/).
20. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas – An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab* 2018, 62: 236-63. [DOI: 10.20945/2359-3997000000032](https://doi.org/10.20945/2359-3997000000032).

21. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. Clinical relevance of macro-prolactin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, 62: 633-643. DOI: [10.1111/j.1365-2265.2005.02243.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02243.x).
22. Fleseriu M, Lee M, Pineyro MM, et al. Giant invasive pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the significance of 'hook effect'. *J Neuro-Oncol* 2006, 79: 41–43. DOI: [10.1007/s11060-005-9108-7](https://doi.org/10.1007/s11060-005-9108-7).
23. Piketty ML, Prie D, Sedel F, et al. High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clin Chem Lab Med* 2017, 55: 817-825. DOI: [10.1515/cclm-2016-1183](https://doi.org/10.1515/cclm-2016-1183).
24. Aliberti L, Gagliardi I, Dorizzi RM, et al. Hyperprolactinemia: still an insidious diagnosis. *Endocrine* 2021, 72: 928-931. DOI: [org/10.1007/s12020-020-02497-w](https://doi.org/10.1007/s12020-020-02497-w).
25. Khawaja NM, Taher BM, Barham ME, et al. Pituitary enlargement in patients with primary hypothyroidism. *Endocr Pract* 2006, 12: 29-34. DOI: [10.4158/EP.12.1.29](https://doi.org/10.4158/EP.12.1.29).
26. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs* 2014, 28: 421-453. DOI: [10.1007/s40263-014-0157-3](https://doi.org/10.1007/s40263-014-0157-3).
27. Molitch ME. Dopamine agonists and antipsychotics. *Eur J Endocrinol* 2020, 183: C11–C13. DOI: [org/10.1530/EJE-20-0607](https://doi.org/10.1530/EJE-20-0607).
28. Alvarez-Tutor E, Forga-Llenas L, Rodriguez-Erdozain R, et al. Persistent increase of PRL after oral contraceptive treatment. Alterations in dopaminergic regulation as possible etiology. *Arch Gynecol Obstetric* 1999, 263: 45-50. DOI: [10.1007/s004040050261](https://doi.org/10.1007/s004040050261).
29. Burlacu MC, Maiter D, Duprez T, Delgrange E. T2-weighted magnetic resonance imaging characterization of prolactinomas and association with their response to dopamine agonists. *Endocrine* 2019, 63: 323–331. DOI: [10.1007/s12020-018-1765-3](https://doi.org/10.1007/s12020-018-1765-3).
30. Tosaka M, Sato N, Hirato J, et al. Assessment of hemorrhage in pituitary macroadenoma by T2*-weighted gradient-echo MR imaging. *AJNR Amer J Neuroradiol* 2007, 28: 2023–2029. DOI: [10.3174/ajnr.A0692](https://doi.org/10.3174/ajnr.A0692).
31. Verhelst J, Abs R, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 2518-2522. DOI: [10.1210/jcem.84.7.5810](https://doi.org/10.1210/jcem.84.7.5810).

32. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 2247–2252. [DOI: 10.1210/jcem.85.6.6657](https://doi.org/10.1210/jcem.85.6.6657).
33. Del Dotto P, Bonucelli U. Clinical pharmacokinetics of cabergoline. *Clin Pharmacokin* 2003, 42: 633-645. [DOI: 10.2165/00003088-200342070-00003](https://doi.org/10.2165/00003088-200342070-00003).
34. dos Santos Nunes V, El Dib R, Boguszewski CL, Nogueira CR. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Pituitary* 2011, 14: 259-265. [DOI: 10.1007/s11102-010-0290-z](https://doi.org/10.1007/s11102-010-0290-z).
35. Vroonen L, Jaffrain-Rea ML, Petrossians P, et al. Prolactinomas resistant to standard doses of cabergoline: a multicenter study of 92 patients. *Eur J Endocrinol* 2012, 167: 651-662. [DOI: 10.1530/EJE-12-0236](https://doi.org/10.1530/EJE-12-0236).
36. Ciccarelli E, Camanni F. Diagnosis and drug therapy of prolactinoma. *Drugs* 1996, 51: 954-965. [DOI: 10.2165/00003495-199651060-00004](https://doi.org/10.2165/00003495-199651060-00004).
37. Bancos I, Nannenga MR, Bostwick JM, et al. Impulse control disorders in patients with dopamine agonist-treated prolactinomas and nonfunctioning pituitary adenomas: a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014, 80: 863-868. [DOI: 10.1111/cen.12375](https://doi.org/10.1111/cen.12375).
38. De Sousa SM, Chapman IM, Falhammar H, Torpy DJ. Dopa-testotoxicosis: disruptive hypersexuality in hypogonadal men with prolactinomas treated with dopamine agonists. *Endocrine* 2017, 55: 618-624. [DOI: 10.1007/s12020-016-1088-1](https://doi.org/10.1007/s12020-016-1088-1).
39. Stiles CE, Tetteh-Wayoe ET, Bestwick J, et al. A meta-analysis of the prevalence of cardiac valvulopathy in hyperprolactinemic patients treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019, 104: 523-538. [DOI: 10.1210/jc.2018-01071](https://doi.org/10.1210/jc.2018-01071).
40. Steeds R, Stiles C, Sharma V, et al. Echocardiography and monitoring patients receiving dopamine agonist therapy for hyperprolactinemia: A joint position statement of the British Society of Echocardiography, the British Heart Valve Society and the Society for Endocrinology. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019, 90: 662-669. [DOI: 10.1111/cen.13940](https://doi.org/10.1111/cen.13940).
41. Cozzi R, Ambrosio MR, Attanasio R, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and International Chapter of Clinical Endocrinology (ICCE). Position statement for clinical practice:

- prolactin-secreting tumors. *Eur J Endocrinol* 2022, 186: 1-33. [DOI: 10.1530/EJE-21-0977](https://doi.org/10.1530/EJE-21-0977).
42. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, et al. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989, 68: 412–418. [DOI: 10.1210/jcem-68-2-412](https://doi.org/10.1210/jcem-68-2-412).
 43. Delgrange E, Daems T, Verhelst J, Abs R & Maiter D. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients. *Eur J Endocrinol* 2009, 160: 747-752. [DOI: 10.1530/EJE-09-0012](https://doi.org/10.1530/EJE-09-0012).
 44. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, et al. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003, 349: 2023–2033. [DOI: 10.1056/NEJMoa022657](https://doi.org/10.1056/NEJMoa022657).
 45. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, et al. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 43-51. [DOI: 10.1210/jc.2009-1238](https://doi.org/10.1210/jc.2009-1238).
 46. Xia MY, Lou XH, Lin SJ, Wu ZB. Optimal timing of dopamine agonist withdrawal in patients with hyperprolactinemia: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2018, 59: 50-61. [DOI: 10.1007/s12020-017-1444-9](https://doi.org/10.1007/s12020-017-1444-9).
 47. Hu J, Zheng X, Zhang W, Yang H. Current drug withdrawal strategy in prolactinoma patients treated with cabergoline: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary* 2015, 18: 745-51. [DOI: 10.1007/s11102-014-0617-2](https://doi.org/10.1007/s11102-014-0617-2).
 48. Bonert V. Do nothing but observe microprolactinomas: when and how to replace sex hormones? *Pituitary* 2020, 23: 307-313. [DOI: 10.1007/s11102-020-01039-x](https://doi.org/10.1007/s11102-020-01039-x).
 49. Cocks Eschler D, Javanmard P, Cox K, Geer EB. Prolactinoma through the female life cycle. *Endocrine* 2018, 59: 16-29. [DOI: 10.1007/s12020-017-1438-7](https://doi.org/10.1007/s12020-017-1438-7).
 50. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, et al. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 1704-1711. [DOI: 10.1210/jc.2003-030979](https://doi.org/10.1210/jc.2003-030979).
 51. Christin-Maître S, Delemer B, Touraine P, Young J. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007, 68: 106-112. [DOI: 10.1016/j.ando.2007.03.008](https://doi.org/10.1016/j.ando.2007.03.008).

52. Duskin-Bitan H, Shimon I. Prolactinomas in males: any differences? *Pituitary* 2020, 23: 52-57. [DOI: 10.1007/s11102-019-01009-y](https://doi.org/10.1007/s11102-019-01009-y).
53. Honegger J, Nasi-Kordhishti I, Aboutaha N, Giese S. Surgery for prolactinomas: a better choice? *Pituitary* 2020, 23: 45-51. [DOI: 10.1007/s11102-019-01016-z](https://doi.org/10.1007/s11102-019-01016-z).
54. Zamanipoor Najafabadi AH, Zandbergen IM, de Vries F, et al. Surgery as a viable alternative first-line treatment for prolactinoma patients. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020, 105: 1–10. [DOI: 10.1210/clinem/dgz144](https://doi.org/10.1210/clinem/dgz144).
55. Tampourlou M, Trifanescu R, Paluzzi A, et al. Therapy of endocrine disease - Surgery in microprolactinomas: effectiveness and risks based on contemporary literature. *Eur J Endocrinol* 2016, 175: R89–96. [DOI: 10.1530/EJE-16-0087](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0087).
56. Ikeda H, Watanabe K, Tominaga T, Yoshimoto T. Transsphenoidal microsurgical results of female patients with prolactinomas. *Clin Neurol Neurosurg* 2013, 115: 1621–1625. [DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.02.016](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.02.016).
57. Primeau V, Raftopoulos C, Maiter D. Outcomes of transsphenoidal surgery in prolactinomas: improvement of hormonal control in dopamine agonist-resistant patients. *Eur J Endocrinol* 2012, 166: 779–786. [DOI: 10.1530/EJE-11-1000](https://doi.org/10.1530/EJE-11-1000).
58. Raverot G, Wierinckx A, Dantony E, et al; HYPOPRONOS. Prognostic factors in prolactin pituitary tumors: clinical, histological, and molecular data from a series of 94 patients with a long postoperative follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 1708–1716. [DOI: 10.1210/jc.2009-1191](https://doi.org/10.1210/jc.2009-1191).
59. Kreutzer J, Buslei R, Wallaschofski H, et al. Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients. *Eur J Endocrinol* 2008, 158: 11–18. [DOI: 10.1530/EJE-07-0248](https://doi.org/10.1530/EJE-07-0248).
60. Fatemi N, Dusick JR, Mattozo C, et al. Pituitary hormonal loss and recovery after transsphenoidal adenoma removal. *Neurosurgery* 2008, 63: 709–719. [DOI: 10.1227/01.NEU.0000325725.77132.90](https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000325725.77132.90).
61. Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. *Pituitary* 2012, 15: 71-83. [DOI: 10.1007/s11102-011-0347-7](https://doi.org/10.1007/s11102-011-0347-7).

62. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006, 27: 485–534. [DOI: 10.1210/er.2005-9998](https://doi.org/10.1210/er.2005-9998).
63. Sheplan Olsen LJ, Robles Irizarry L, Chao ST, et al. Radiotherapy for prolactin-secreting pituitary tumors. *Pituitary* 2012, 15: 135-145. [DOI: 10.1007/s11102-011-0348-6](https://doi.org/10.1007/s11102-011-0348-6).
64. Hung YC, Lee CC, Yang HC, et al. The benefit and risk of stereotactic radiosurgery for prolactinomas: an international multicenter cohort study. *J Neurosurg* 2019, 133: 717-726. [DOI: 10.3171/2019.4.JNS183443](https://doi.org/10.3171/2019.4.JNS183443).
65. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016, 101: 3888-3921. [DOI: 10.1210/jc.2016-2118](https://doi.org/10.1210/jc.2016-2118).
66. Molitch ME. Dopamine resistance of prolactinomas. *Pituitary* 2003, 6: 19-27. [DOI: 10.1023/a:1026225625897](https://doi.org/10.1023/a:1026225625897).
67. Souteiro P, Karavitaki N. Dopamine agonist resistant prolactinomas: any alternative medical treatment? *Pituitary* 2020, 23: 27-37. [DOI: 10.1007/s11102-019-00987-3](https://doi.org/10.1007/s11102-019-00987-3).
68. Maiter D. Management of dopamine agonist-resistant prolactinoma. *Neuroendocrinology* 2019, 109: 42-50. [DOI: 10.1159/000495775](https://doi.org/10.1159/000495775).
69. Araujo C, Marques O, Almeida R, Santos MJ. Macroprolactinomas: longitudinal assessment of biochemical and imaging therapeutic responses. *Endocrine* 2018, 62: 470–476. [DOI: 10.1007/s12020-018-1703-4](https://doi.org/10.1007/s12020-018-1703-4).
70. Vermeulen E, D'Haens J, Stadnik T, et al. Predictors of dopamine agonist resistance in prolactinoma patients. *BMC Endocr Dis* 2020, 20: 68. [DOI: 10.1186/s12902-020-0543-4](https://doi.org/10.1186/s12902-020-0543-4).
71. Trouillas J, Delgrange E, Wierinckx A, et al. Clinical, pathological, and molecular factors of aggressiveness in lactotroph tumours. *Neuroendocrinology* 2019, 109: 70–76. [DOI: 10.1159/000499382](https://doi.org/10.1159/000499382).
72. McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, et al, on behalf of the ESE survey collaborators*. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *Eur J Endocrinol* 2018, 178: 265-276. [DOI: 10.1530/EJE-17-0933](https://doi.org/10.1530/EJE-17-0933).

2. CONFLITTI DI INTERESSE

Policy per la gestione del conflitto di interessi (CdI)

La valutazione degli interessi dei membri dei gruppi di lavoro della LG sulla terapia del prolatinoma è finalizzata alla determinazione dei casi di CdI per ciascun quesito clinico e delle misure da intraprendere per la loro gestione nel corso dello sviluppo della LG.

Questa valutazione si basa sulla *policy* per la gestione del CdI nello sviluppo delle LG dell'ISS descritta nel manuale metodologico per la produzione di LG di pratica clinica, utilizzandone il relativo modulo (appendice 5 del manuale metodologico per la produzione di LG di pratica clinica, aprile 2019) per la dichiarazione dei CdI sviluppato dal CNEC (Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la sicurezza delle prove), il quale descrive nel dettaglio gli specifici conflitti di interesse. La valutazione ha, infatti, tenuto conto della tipologia di interesse, della rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della LG, del periodo, della durata e posizione dell'esperto.

Tutti i soggetti coinvolti nella produzione delle LG sono stati resi consapevoli dell'obbligo di dichiarare tutti gli interessi, finanziari e non, attinenti al potenziale ambito della LG. In conformità con quanto previsto dal manuale metodologico per la produzione di LG di pratica clinica del Sistema Nazionale LG, tutti i membri del *panel* della LG sulla Terapia dei prolatinomi hanno compilato e firmato il modulo per la dichiarazione degli interessi.

Le dichiarazioni degli interessi dei membri sono state esaminate dal CTS, per evidenziare eventuali casi di CdI, potenziale o rilevante, relativamente ai quesiti. A tutti i partecipanti è stata richiesta la dichiarazione dei CdI all'accettazione dell'incarico, alle votazioni delle raccomandazioni e all'approvazione del documento finale. Le condizioni di potenziale CdI dei componenti dei gruppi di lavoro sono state auto-certificate e sono rese pubbliche unitamente agli atti della LG. L'eventuale decisione di "acclarato conflitto d'interesse" è stata presa dalla Segreteria Scientifica.

Nel caso di acclarati CdI, il componente del *panel* non ha avuto diritto di voto, almeno per gli aspetti nei quali il CdI avrebbe potuto influenzarne le decisioni.

I CdI che sono stati dichiarati nelle diverse fasi del processo sono riportati nell'[Appendice 10](#).

3. FINANZIAMENTI

Le LG dell'Associazione Medici Endocrinologi (AME) non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto delle raccomandazioni. Il finanziamento è stato sostenuto interamente dall'AME, in quanto primo promotore del progetto. La LG è stata realizzata in piena autonomia ad opera del *panel* insieme agli esperti e *stakeholder*, in merito ai contenuti specifici, al metodo e alle raccomandazioni.

4. IMPLICAZIONI ECONOMICHE RELATIVE ALLA LINEA GUIDA E LEA

La valutazione economica è stata eseguita da un esperto di farmaco-economia, partendo da una *survey* tra i componenti del *panel*, pienamente rappresentativi delle diverse discipline e regioni italiane (vedi *report* economico all'[Appendice 9](#)).

A partire dalla fine degli anni '70 del secolo scorso, con l'introduzione delle terapie dopaminergiche, i primi neuro-farmaci di provata efficacia anti-secretiva e anti-tumorale sui prolattinomi, la terapia farmacologica è diventata lo *standard* di cura per questa patologia, utilizzata con successo nella stragrande maggioranza dei casi, mentre l'intervento neurochirurgico è stato progressivamente riservato solo a una minoranza: i pazienti intolleranti o non controllati o resistenti alla terapia farmacologica, quelli con adenomi aggressivi (1).

Negli ultimi anni il miglioramento delle tecniche chirurgiche ha determinato un sensibile miglioramento del risultato neurochirurgico per questa patologia e la netta riduzione degli eventi avversi a livello ipofisario. Questo ha portato a riconsiderare l'indicazione neurochirurgica anche per i prolattinomi, con un allargamento delle indicazioni ai micro-adenomi e ai macro-adenomi inclusi, nel caso del paziente non disponibile a continuare una terapia farmacologica a lungo termine (2-4). Gli ultimi lavori hanno dimostrato che tale politica spesso incontra il favore dei pazienti (5) e può essere vantaggiosa anche dal punto di vista economico (6 e *report* economico in [Appendice 9](#) di questo documento).

L'eventuale implementazione su larga scala di tale cambio di paradigma avrebbe alcune ripercussioni. In primo luogo, i buoni risultati riportati in letteratura sono ottenuti solo in centri di eccellenza che non sono così diffusi sul territorio nazionale. Una definizione comunemente accettata (7) indica come esperto un neurochirurgo che esegue almeno 50 interventi ipofisari all'anno e che lavora nell'ambito di un centro multi-disciplinare, il

pituitary team. In questo sono presenti diverse competenze: oltre al neurochirurgo, almeno l'endocrinologo e il neuroradiologo, ma sarebbe meglio fossero presenti anche il neuro-oftalmologo, il neuro-oncologo, il radioterapista e il patologo (tutti esperti del campo). In attesa che questo tipo di centri si diffondano a lungo termine sull'intero territorio nazionale, si possono quindi configurare due diversi scenari nel medio termine: che il paziente si rivolga a centri con minore esperienza/competenza, ricavandone quindi risultati non ottimali, oppure che salga la pressione sui centri di eccellenza, con allungamento delle liste di attesa e potenzialmente ritardo degli interventi che necessitano di tempi solleciti (come gli adenomi ACTH-secernenti con grave ipercortisolismo e quelli che causano importante impegno delle vie ottiche e necessità di rapida decompressione).

Purtroppo, non è possibile avere un numero ufficiale preciso di quanti interventi di chirurgia trans-sfenoidale vengono eseguiti ogni anno in Italia, perché il DRG 286 cumula insieme gli interventi chirurgici su surrene e ipofisi (che secondo il rapporto annuale 2020 del Ministero della Salute sui dati delle SDO del 2019, erano 3190). La richiesta in merito agli Assessorati Regionali alla Sanità è stata soddisfatta solo da tre Regioni (Lombardia, Veneto ed Emilia-Romagna), che totalizzano un terzo circa della popolazione italiana totale. Sommando il numero degli interventi eseguiti in queste regioni nell'anno 2019 (prima del calo drastico dovuto alla pandemia) e utilizzando un fattore di correzione arbitrario per considerare che queste tre regioni sono più attrattive di altre per pazienti provenienti da fuori regione (quindi moltiplicando il totale per 2.7 invece che 3), possiamo quindi stimare che il numero totale annuale di interventi di chirurgia trans-sfenoidale eseguiti in Italia si aggiri intorno a 2400 (che rappresenterebbero $\frac{3}{4}$ del totale reale di interventi su surrene + ipofisi riportati dai dati ufficiali, un rapporto attendibile). Nei differenti centri dal 5 al 10% degli interventi sull'ipofisi vengono eseguiti per prolattinomi. La percentuale di interventi per prolattinoma eseguita in elezione con intenti curativi è molto variabile fra i diversi centri (da trascurabile a un terzo), ma possiamo arbitrariamente ipotizzare un 10% a livello nazionale (mentre il restante 90% dei prolattinomi viene operato per forme con impegno delle vie ottiche o aggressive o resistenti alla terapia farmacologica). Questa seconda porzione non varierà presumibilmente in futuro, mentre è possibile ipotizzare che l'adozione delle raccomandazioni della presente LG sarà seguita da una modificazione nella generazione dei LEA nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale, con un aumento del numero annuale di interventi neurochirurgici eseguiti come terapia di prima linea per i prolattinomi.

Secondo le stime evincibili dalla presente LG, la differenza di costo per ciascun singolo intervento neurochirurgico in sostituzione della terapia dopaminergica a lungo termine è stimabile in 3938 euro nell'arco di 10 anni per i micro-prolattinomi (la differenza fra i 12.581 euro di costo medio della neurochirurgia endoscopica, ormai di gran lunga la più diffusa, e gli 8.643 euro del costo medio della terapia con cabergolina, che ha una posizione assolutamente dominante fra i farmaci, ognuna delle due cifre ricavata dalla somma del costo durante il primo anno più il costo annuale dal 2° al 5° anno moltiplicato per 4, più il costo annuale dopo il 5° anno, moltiplicato per 5) e 1664 euro per i macro-prolattinomi (la differenza fra i 13.083 euro di costo medio della neurochirurgia endoscopica e gli 11.419 euro di costo medio della terapia con cabergolina). Per tale motivo, arrotondando le cifre, l'incremento grezzo stimato in termini di costi per il SSN potrebbe andare (arrotondando) da un minimo di 1600-12000 euro/anno iniziale e ipotizzando in modo conservativo e assolutamente arbitrario che la quota di pazienti sottoposti a intervento neurochirurgico in prima battuta aumenti inizialmente del 10% (1-3 interventi/anno in più rispetto agli attuali 12-24), a 7000-32000 euro/anno quando tale quota potrebbe essere arrivata al 30% (4-8 interventi/anno in più).

In realtà il rimborso per l'intervento neurochirurgico trans-sfenoidale, come per qualsiasi altra prestazione nelle Strutture Ospedaliere Pubbliche o Convenzionate, non è a piè di lista (costi sostenuti nelle specifiche circostanze) ma "controllato" sulla base di una stima fissata dagli Enti Regolatori. Esiste un rimborso massimo erogabile da parte delle Regioni alle Strutture Ospedaliere, regolato dal Decreto del Ministero della Salute del 18 ottobre 2012 riguardante "Remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungo-degenza post-acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale", pubblicato sul Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale, n. 23 del 28 gennaio 2013. In tale Decreto l'intervento chirurgico di adenomectomia trans-sfenoidale (ICD9-CM 07.6 e 07.7) produce il DRG 286, con un rimborso massimo di 7695 euro per il ricovero ordinario (che non tiene conto ovviamente di tutti i costi correlati al *follow-up* a lungo termine). Applicando pertanto i costi previsti dal SSN, e tenuto conto del costo aggiuntivo previsto nel primo anno dal nostro calcolo per tutte le prestazioni complementari (per il micro-prolattinoma gli 8819 euro del costo complessivo per il primo anno vengono decurtati dei 5596 euro calcolati per il costo netto dell'intervento, aggiungendo poi i 7695 euro del rimborso SSN, portando la somma totale sui 10 anni a 13680 euro; per il macro-prolattinoma gli 8897 euro del costo complessivo per il primo anno vengono decurtati dei 5596 euro calcolati per il costo netto dell'intervento, aggiungendo poi i 7695 euro del rimborso

SSN, portando la somma totale sui 10 anni a 15182 euro), la differenza tra le due prestazioni è, rispettivamente, di 5037 euro e 3763 euro per l'adenomectomia del micro-prolattinoma e del macro-prolattinoma. Pertanto, la stima arrotondata delle differenze di costi annuali per il SSN prevede una forbice da 4000-20000 (aumento del 10% degli interventi in elezione) a 16000-40000 euro (aumento del 30% degli interventi in elezione).

È opportuno segnalare alcuni limiti nella precisione del calcolo dei costi che dovranno essere verificati nel corso della pratica clinica:

- gran parte dei numeri su cui si basano questi conti sono solo stime (per quanto attendibili);
- alcuni costi possono variare in rapporto alla fluttuazione dei prezzi del materiale d'uso impiegato per la chirurgia;
- è probabile che nel mondo reale la percentuale di rischio di complicanze chirurgiche con necessità di trattamento riportata in letteratura (e considerata in questa analisi) sia più alta, nel caso di interventi non effettuati solo in centri di alta specializzazione;
- l'analisi dei costi considera lo stesso *follow-up* in termini temporali per la terapia farmacologica e neurochirurgica. Questo porta a una sovra-stima dei costi per le procedure chirurgiche. La probabilità di recidiva a distanza per un prolattinoma considerato in remissione post-chirurgica è infatti relativamente bassa (25% a 10 anni) (8) e il relativo *follow-up* può essere quindi proseguito in maniera molto meno intensa rispetto alla terapia farmacologica;
- il costo delle terapie sostitutive per l'ipopituitarismo richieste in caso di complicanze croniche della chirurgia e il costo del monitoraggio e dei controlli da esse indotti necessitano di una verifica nel tempo;
- nell'analisi dei costi degli interventi chirurgici, il costo reale del personale è probabilmente sotto-stimato, perché non è stato considerato il ribaltamento dei tempi non produttivi tra un intervento e l'altro (per esempio, tempi di vestizione e svestizione, informazione sulle modalità di intervento e sulle possibili complicanze, acquisizione del consenso informato, pulizia della sala operatoria, controllo del paziente in fase di risveglio dall'anestesia, ecc);
- infine, l'analisi costo-efficacia ([Appendice 9](#)) dimostra un rapporto incrementale ICER pari a € 36.122 delle terapie chirurgiche rispetto a quelle farmacologiche, ben al di sotto della soglia di spesa ipotizzata per singolo QALY ottenuto, fissata a € 40.000 nel nostro *setting* socio-assistenziale.

Bibliografia

1. Melmed S, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96: 273–88. [DOI: 10.1210/jc.2010-1692](https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692).
2. Tampourlou M, Trifanescu R, Paluzzi A, et al. Therapy of endocrine disease - Surgery in microprolactinomas: effectiveness and risks based on contemporary literature. *Eur J Endocrinol* 2016, 175: R89–96. [DOI: 10.1530/EJE-16-0087](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0087).
3. Honegger J, Nasi-Kordhishti I, Aboutaha N, Giese S. Surgery for prolactinomas: a better choice? *Pituitary* 2020, 23: 45-51. [DOI: 10.1007/s11102-019-01016-z](https://doi.org/10.1007/s11102-019-01016-z).
4. Zamanipoor Najafabadi AH, Zandbergen IM, de Vries F, et al. Surgery as a viable alternative first-line treatment for prolactinoma patients. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020, 105: 1–10. [DOI: 10.1210/clinem/dgz144](https://doi.org/10.1210/clinem/dgz144).
5. Baussart B, et al. Pituitary surgery as alternative to dopamine agonists treatment for microprolactinomas: a cohort study. *Eur J Endocrinol* 2021, 185: 783-91. [DOI: 10.1530/EJE-21-0293](https://doi.org/10.1530/EJE-21-0293).
6. Jethwa PR, Patel TD, Hajart AF, et al. Cost-effectiveness analysis of microscopic and endoscopic transsphenoidal surgery versus medical therapy in the management of microprolactinoma in the United States. *World Neurosurg* 2016, 87: 65-76. [DOI: 10.1016/j.wneu.2015.10.090](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.10.090).
7. Casanueva FP, Barkan AL, Loeffler JS, et al. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. *Pituitary* 2017, 20: 489-98. [DOI: 10.1007/s11102-017-0838-2](https://doi.org/10.1007/s11102-017-0838-2).
8. Losa M, Mortini O, Barzaghi R, et al, Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 3180-6. [DOI: 10.1210/jcem.87.7.8645](https://doi.org/10.1210/jcem.87.7.8645).

5. IMPLEMENTAZIONE E MONITORAGGIO

Implementazione

La diffusione ed implementazione della LG trae vantaggio dall'ampia partecipazione di numerose Società Scientifiche e Associazioni di Pazienti. La LG sarà diffusa tramite media, pubblicata sul sito del SNLG-ISS, dell'AME e delle altre società scientifiche partecipanti. Verrà presentata nei principali convegni nazionali ed

internazionali. Sarà promossa un'azione di diffusione presso gli Ordini dei Medici, anche mediante corsi di aggiornamento ECM. Saranno istituiti corsi di Alta Formazione Universitaria, aventi oggetto la terapia del prolattinoma.

Si avrà cura di predisporre una pubblicazione per la diffusione della LG, per renderla accessibile a un ampio spettro della popolazione interessata. In particolare, saranno prodotti articoli scientifici e divulgativi inerenti alle raccomandazioni per la pratica clinica e quelle per la ricerca.

Applicabilità

Il *panel* ritiene che i principali fattori facilitanti possano essere l'offerta al paziente della reale possibilità di scelta fra procedure (intervento neurochirurgico e terapia farmacologica a lungo termine) profondamente alternative nelle modalità di implementazione e *follow-up*. Dopo accurata valutazione delle informazioni fornitegli dal medico di riferimento sulle opzioni terapeutiche più adeguate alle circostanze cliniche specifiche, il paziente farà la sua scelta, anche in relazione ai suoi valori e alle sue preferenze.

L'ostacolo maggiore evidenziato nel corso dello sviluppo della LG è stato la necessità di identificare un adeguato numero di centri di riferimento qualificati per l'opzione neurochirurgica, in cui operi personale dedicato e competente, che possa garantire la rapida implementazione delle raccomandazioni. L'istituzione di corsi di Alta Formazione Universitaria e di *stage* pratici presso centri con specifica competenza consentirà la graduale estensione dell'applicazione della presente LG.

Monitoraggio

Verrà condotto un *audit* periodico annuale, coinvolgendo professionisti sanitari provenienti da diversi contesti, per verificare l'aderenza alle raccomandazioni contenute nella presente LG. Specifico indicatore clinico sarà il numero di interventi neurochirurgici annui in elezione. Il DRG sotto osservazione sarà, a tale scopo, il 286.

6. LISTA DELLE RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI PER LA BUONA PRATICA CLINICA

Nel paziente con prolattinoma, la scelta dell'opzione terapeutica deve basarsi sul quadro clinico, sulle risorse disponibili e sulle preferenze espresse dal paziente. Nella scelta tra i trattamenti disponibili deve essere tenuto in considerazione l'impatto sulla QoL del paziente, in particolare nei casi dove l'evidenza clinica non è fortemente a favore di una procedura specifica.

Pertanto, nell'ambito dello sviluppo della linea guida per la terapia del prolattinoma, il *Panel* ha formulato sette raccomandazioni, relative al seguente quesito clinico: "Per il trattamento degli adenomi ipofisari PRL-secernenti dovrebbe essere utilizzata la terapia dopaminergica con cabergolina rispetto ad altre terapie farmacologiche, a nessun trattamento o altri trattamenti?".

Per ciascuno dei diversi trattamenti identificati in letteratura, il *Panel* ha formulato le seguenti raccomandazioni.

Qualità delle prove	Raccomandazione 1	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nel paziente con adenoma ipofisario PRL-secernente si raccomanda il trattamento farmacologico di prima linea con cabergolina, rispetto al dopamino-agonista alternativo bromocriptina, da utilizzare alla dose minima efficace in grado di ottenere la regressione del quadro clinico.	Forte a favore dell'intervento (cabergolina)
Giustificazione	Anche se le prove disponibili che confrontano le due terapie farmacologiche sono limitate e di bassa qualità, evidenze indirette suggeriscono i benefici della cabergolina. Una revisione sistematica di studi osservazionali senza gruppo di controllo (Zamanipoor Najafabadi AH, et al. Surgery as a viable alternative first-line treatment for prolactinoma patients: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2020, 105: e32–41. DOI: 10.1210/clinem/dgz144 .) conferma un modesto beneficio della cabergolina sul versante dell'efficacia, ma un beneficio molto più rilevante sul versante della tollerabilità. Considerando altre dimensioni legate	

	<p>all'intervento, mentre non vi è differenza tra i due farmaci per quanto riguarda fattibilità ed equità, il <i>panel</i> ritiene che l'accettabilità della terapia da parte del paziente sia molto maggiore per la cabergolina. Nella grande maggioranza dei casi, infatti, la cabergolina può essere assunta solo una o due volte alla settimana, rispetto alla bromocriptina che richiede somministrazioni almeno quotidiane, pur se tale differenza non è stata indagata formalmente con uno studio <i>ad hoc</i>.</p> <p>Il dato dell'accettabilità, unito a quello della migliore tollerabilità ed efficacia, ha portato il <i>panel</i> ad aumentare la forza della raccomandazione, pur in presenza di studi di qualità non elevata.</p>
<p>Raccomandazione per la ricerca</p>	<p>Dovrebbero essere condotti studi randomizzati controllati, con campione adeguato, che valutino efficacia e sicurezza di cabergolina e bromocriptina.</p>
<p>Considerazioni per i sottogruppi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Paziente con micro-prolattinoma: lo scopo del trattamento farmacologico è la regressione del quadro clinico, soprattutto dell'ipogonadismo. • Paziente con macro-prolattinoma che in corso di trattamento cronico con cabergolina abbia persistenza di tessuto tumorale e livelli patologici di PRL: si raccomanda di non sospendere la terapia con dopamino-agonista. • Donna con micro-prolattinoma dopo la menopausa: si raccomanda la sospensione del dopamino-agonista. • Donna con macro-prolattinoma dopo la menopausa: si raccomanda di proseguire il trattamento con dopamino-agonista, utilizzando la dose più bassa capace di controllare la crescita tumorale, con follow-up dettato dallo stato clinico. <p><i>Giustificazione</i></p> <p>Le evidenze considerate non hanno valutato in particolare le donne dopo la menopausa, ma il <i>panel</i> ha considerato opportuno affrontare il problema della durata del trattamento farmacologico. La letteratura indica che il trattamento può essere</p>

	sospeso con sicurezza nella donna post-menopausa con micro-prolattinoma, mentre è giustificato un atteggiamento più prudentiale nelle altre situazioni (Cozzi R, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and International Chapter of Clinical Endocrinology (ICCE). Position statement for clinical practice: prolactin-secreting tumors. Eur J Endocrinol 2022, 186: 1-33. DOI: 10.1530/EJE-21-0977).
--	--

Qualità delle prove	Raccomandazione 2	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nel paziente con adenoma ipofisario PRL-secernente non invasivo (sia micro che macro) si suggerisce di proporre, preferibilmente durante una valutazione congiunta tra gli esperti di patologia ipofisaria, cabergolina e neurochirurgia come opzioni alternative di prima linea, tra cui scegliere in accordo con la volontà del paziente.	Debole (condizionata) sia a favore dell'intervento (trattamento farmacologico con cabergolina) che del confronto (terapia neurochirurgica)
Giustificazione	Uno studio di coorte (Baussart B, et al. Pituitary surgery as alternative to dopamine agonists treatment for microprolactinomas: a cohort study. Eur J Endocrinol 2021, 185: 783-91. DOI: 10.1530/EJE-21-0293) indica che alcuni pazienti opterebbero per la scelta neurochirurgica. La scelta neurochirurgica potrebbe essere la migliore anche dal punto di vista economico, come indicato dall'analisi economica in Appendice 9 .	

Qualità delle prove	Raccomandazione 3	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nel paziente con adenoma ipofisario PRL-secernente e intolleranza a cabergolina, che non sia candidato a chirurgia, si suggerisce il trattamento con bromocriptina.	Debole (condizionata) contro l'intervento (cabergolina)

Qualità delle prove	Raccomandazione 4	Forza della raccomandazione
Molto bassa	<p>Nel paziente con adenoma ipofisario PRL-secernente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • il cui danno neuro-oftalmico grave non migliori rapidamente in corso di terapia con cabergolina (entro due settimane); • resistente o intollerante alla terapia con cabergolina e altri dopamino-agonisti; • in cui si verifichi una perdita di efficacia di cabergolina e altri dopamino-agonisti (cosiddetto scappamento); • in cui sia necessario un trattamento ma che non sia disponibile ad assumere una terapia farmacologica cronica, si raccomanda la neurochirurgia. 	Forte contro l'intervento (cabergolina)
Giustificazione	<p>Anche se le prove disponibili sulla terapia chirurgica sono di bassa qualità, queste suggeriscono i benefici di questa terapia, soprattutto in alcuni sottogruppi di pazienti. Una revisione sistematica di studi osservazionali senza gruppo di controllo (Zamanipoor Najafabadi AH, et al. Surgery as a viable alternative first-line treatment for prolactinoma patients: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2020, 105: e32–41. DOI: 10.1210/clinem/dgz144.) conferma l'efficacia della terapia chirurgica rispetto a quella farmacologica. Di fronte a situazioni cliniche che non si giovano della terapia farmacologica o in cui questa ha già dimostrato di essere inefficace o non tollerata, oppure ove il paziente non sia disponibile ad assumere una terapia farmacologica cronica, la scelta neurochirurgica rappresenta l'unica opzione praticabile con sicurezza e buone prospettive di efficacia. Di conseguenza, il <i>panel</i> ha ritenuto di aumentare la forza della raccomandazione pur in presenza di evidenze di qualità bassa.</p>	

Qualità delle prove	Raccomandazione 5	Forza della raccomandazione
Bassa	Nel paziente con adenoma ipofisario PRL-secernente e progressione tumorale nonostante la terapia con cabergolina o altri dopamino-agonisti + neurochirurgia, si raccomanda che un <i>team</i> esperto in campo ipofisario avvii un approccio multimodale in tempi adeguati al decorso della malattia (re-intervento chirurgico + radioterapia + dopamino-agonista + eventuale temozolomide).	Forte contro l'intervento (cabergolina da sola)
Giustificazione	La situazione clinica del paziente che non solo è resistente alle terapie <i>standard</i> , ma in cui si manifesta progressione tumorale nonostante il loro corretto impiego, rischia di avere un'evoluzione sfavorevole anche dal punto di vista della sopravvivenza se non affrontata correttamente e tempestivamente nell'ambito di un <i>team</i> multi-disciplinare, in cui siano presenti le diverse figure professionali esperte nell'affrontare questa rara possibilità. Pur in presenza di evidenze di qualità bassa, di fronte a una situazione clinica rara ma potenzialmente pericolosa anche per la vita, il <i>panel</i> ritiene opportuno aumentare la forza della raccomandazione.	

Indicazioni per la buona pratica clinica

Le seguenti indicazioni esprimono le opinioni dei componenti del *panel*, complementari alle raccomandazioni, per le quali non sono stati trovati studi di confronto diretto fra le diverse opzioni terapeutiche. Tali indicazioni sulla terapia degli adenomi ipofisari PRL-secernenti sono, tuttavia, basate su un'ampia esperienza clinica e hanno trovato il consenso unanime dei partecipanti alla stesura della LG. Per tali motivi, esse vengono fornite come elementi di indirizzo per la buona pratica assistenziale.

1. Ogni volta che si prende in considerazione la neurochirurgia, il paziente deve essere inviato a un neurochirurgo ipofisario esperto (definito come tale in relazione al numero di interventi effettuati).

2. Nella donna con micro-prolattinoma senza ipogonadismo o galattorrea la semplice osservazione clinica può essere un'opzione appropriata.
3. All'inizio del trattamento con cabergolina si suggerisce di informare i pazienti (soprattutto di sesso maschile) e chi li assiste sul possibile sviluppo di un disordine del controllo degli impulsi e di indagare poi la comparsa di sintomi psichiatrici durante il trattamento cronico. L'incidenza di tale effetto collaterale è bassa (Castinetti F, et al. The risks of medical treatment of prolactinoma. *Ann Endocrinol (Paris)* 2021, 82: 15-19. [DOI: 10.1016/j.ando.2020.12.008](https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.12.008)), ma la gravità può essere di importanza tale che il *panel* ha ritenuto opportuno segnalarla e allertare i clinici in proposito.
4. Dopo l'inizio del dopamino-agonista controllare la RM entro 12 mesi nel paziente con micro-prolattinoma ed entro 3-6 mesi nel paziente con macro-prolattinoma. Il controllo può essere preso in considerazione a scadenza più ravvicinata nel caso del paziente non responsivo alla terapia (in termini clinici e/o ormonali) o che sviluppi nuovi sintomi. Nel successivo follow-up soprattutto del macro-prolattinoma si può limitare l'utilizzo del contrasto con Gadolinio per evitare i problemi legati al suo accumulo.
5. Nella maggior parte dei pazienti con macro-prolattinoma in cui il dopamino-agonista normalizza la PRL e riduce marcatamente il volume tumorale, il *follow-up* può essere proseguito con sicurezza con la sola valutazione annuale dei livelli di PRL.
6. Il paziente con rino-liquorrea comparsa in corso di trattamento con dopamino-agonista deve essere valutato con urgenza da parte di un neurochirurgo.
7. Nei pazienti in trattamento con cabergolina si suggerisce l'esecuzione di ecocardiografia sulla base di una valutazione clinica complessiva (età, comorbidità, dosaggio e durata del trattamento), senza trascurare la possibilità di coinvolgimento valvolare da cause non endocrine. La possibilità di valvulopatia indotta da dopaminergici - soprattutto cabergolina tra i farmaci utilizzati in Italia, era stata segnalata in una casistica di pazienti con m. di Parkinson, che utilizzano dosaggi molto più alti di dopamino-agonista in pazienti anziani (Schade R, et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007, 356: 29-38. [DOI: 10.1056/NEJMoa062222](https://doi.org/10.1056/NEJMoa062222). Zanettini R, et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007, 356: 39-46. [DOI: 10.1056/NEJMoa054830](https://doi.org/10.1056/NEJMoa054830)). I successivi lavori primari e secondari su pazienti con patologia endocrina (non solo prolattinomi) hanno in gran parte smentito questa evenienza (Stiles CE, et al. Incidence of

cabergoline-associated valvulopathy in primary care patients with prolactinoma using hard cardiac endpoints. *J Clin Endocrinol Metab* 2021, 106: e711-e720. [DOI: 10.1210/clinem/dgaa882](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa882)). Un atteggiamento prudentiale può essere giustificato nei pazienti che assumono dosi elevate (p.e. > 2 mg/settimana) per periodi molto prolungati, ma la scelta di eseguire uno *screening* ecocardiografico (soprattutto al basale) non può prescindere da una valutazione complessiva individualizzata che tenga conto di tutti i possibili fattori di rischio aggiuntivi.

8. Nel paziente con macro-prolattinoma il trattamento cronico con dopamino-agonisti può essere interrotto solo dopo la completa scomparsa della massa tumorale, quando i valori di PRL rimangono nella parte inferiore del *range* di normalità dopo progressiva diminuzione del dosaggio di dopamino-agonista, con una successiva attenta valutazione trimestrale dei livelli di PRL e dello stato gonadico.
9. Nell'uomo con macro-prolattinoma e ipogonadismo persistente, è opportuno che il trattamento sostitutivo con testosterone venga avviato precocemente, entro 3-6 mesi dall'avvio del dopamino-agonista, a patto che i valori di PRL siano in progressiva discesa e che venga effettuata una rivalutazione dell'asse gonadico dopo normalizzazione della PRL.
10. Nella donna con macro-prolattinoma e ipogonadismo l'opportunità di iniziare una terapia sostitutiva gonadica deve essere valutata individualmente.
11. Nella donna con macro-prolattinoma e ipogonadismo l'eventuale trattamento ormonale sostitutivo deve essere proseguito almeno fino all'età della menopausa fisiologica.
12. Gli estrogeni-progestinici sono un'opzione contraccettiva sicura nella donna con micro-prolattinoma e in quella con macro-prolattinoma e buona risposta ai dopamino-agonisti.
13. La terapia ormonale sostitutiva è proponibile nelle donne in menopausa con micro-prolattinoma, monitorando i livelli di PRL.
14. Nell'uomo con macro-prolattinoma (soprattutto se diagnosticato dopo i 50 anni), il *follow-up* clinico, biochimico e neuroradiologico deve essere più frequente, visto il suo aumentato rischio di decorso sfavorevole.
15. Quando è indicata la terapia radiante, è opportuno preferire la radiochirurgia, rispetto alla radioterapia frazionata (da eseguire comunque preferibilmente in modalità stereotassica), a meno che il tumore sia troppo vicino alle vie ottiche o sia particolarmente voluminoso.

16. Nel paziente con macro-prolattinoma, già sottoposto senza successo a trattamenti chirurgici e/o radianti per crescita incontrollata, o con un carcinoma ipofisario, avviare la terapia con temozolomide sotto la guida di un neuro-oncologo.

7. METODOLOGIA

Questa sezione riporta in dettaglio i metodi e il processo seguito per la revisione della letteratura per rispondere al quesito clinico identificato dal *Panel* e per lo sviluppo delle raccomandazioni. I metodi utilizzati seguono il Manuale Metodologico per la produzione di LG di pratica clinica sviluppato dall'Istituto Superiore di Sanità, versione febbraio 2019 (https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/08/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf). I contenuti della LG sono stati riportati in accordo alla checklist AGREE (*The Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation*) (<https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2016/02/AGREE-Reporting-Checklist-2016.pdf>).

7.1. Sviluppo del quesito clinico

In base alle indicazioni del Comitato Tecnico-Scientifico e dei *Developer*, il gruppo ErT ha elaborato una prima versione del quesito clinico relativo al trattamento dei pazienti con prolatinoma e lo ha inviato al *Panel* per eventuali suggerimenti e modifiche. A seguito di una discussione, via *web*, tra il *Panel*, il CTS e il gruppo ErT, il quesito clinico è stato rielaborato in una versione finale utilizzando l'approccio PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*) e sono stati definiti i criteri di inclusione ed esclusione (si veda [Appendice 1](#)).

7.2. Selezione degli esiti

Nel corso della definizione del quesito clinico è stato chiesto al *Panel* di identificare gli esiti clinici ritenuti rilevanti. Successivamente, è stato richiesto al *Panel* di esprimere un giudizio di importanza degli esiti, considerando una scala da 0 a 9:

- 0-3 punti: esiti poco rilevanti,
- 4-6 punti: esiti importanti, ma non critici
- 7-9 punti: esiti critici.

Solo gli esiti definiti critici e importanti sono stati presi in considerazione nella revisione della letteratura e nella formulazione delle raccomandazioni.

7.3. Ricerca della letteratura

La ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Cochrane Controlled Register of Trials* (CENTRAL), MEDLINE, Embase, CINAHL e *Web of Science*, con ultima ricerca eseguita il 7 gennaio 2021. Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca, utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo. In [Appendice 2](#) sono riportati i dettagli di ogni strategia.

Sono state effettuate ricerche separate per l'identificazione di studi che valutavano:

1. efficacia e sicurezza dei trattamenti in studio (Revisioni Sistematiche – RS –, studi clinici randomizzati controllati – RCT – e studi osservazionali con gruppo di controllo);
2. accettabilità, fattibilità ed equità e valori (RS di studi osservazionali, studi osservazionali e studi qualitativi).

Ulteriori studi sono stati ricercati nei riferimenti bibliografici degli studi rilevanti reperiti attraverso le banche dati elettroniche.

7.4. Revisione sistematica della letteratura

- I *record* ottenuti dalla ricerca bibliografica sono stati selezionati sulla base di titolo e *abstract*. Degli articoli potenzialmente rilevanti sono stati recuperati il testo in *extenso* e valutata l'eleggibilità in base ai criteri di inclusione ed esclusione riportati in [Appendice 1](#).
- Per ogni articolo ritenuto pertinente sono stati estratti i dati relativi al disegno di studio, alle caratteristiche della popolazione in studio, alle caratteristiche dei trattamenti, agli esiti studiati e i risultati.
- Due autori hanno valutato indipendentemente il rischio di *bias* degli studi inclusi, utilizzando i criteri della Cochrane (1) per gli studi randomizzati e la *checklist* Newcastle-Ottawa Scale (2) per gli studi di coorte.
- Dove possibile, i dati sono stati combinati in un'analisi statistica (metanalisi) e presentati come *forest plot*. Se non disponibili, i risultati sono stati sintetizzati in modo narrativo.

7.5. Valutazione della qualità delle prove

- Per ogni esito ritenuto critico è stata valutata la qualità delle prove utilizzando i criteri GRADE (3,4). I risultati della valutazione sono stati riportati in tabelle di evidenza GRADE rispetto alle seguenti

dimensioni: disegno di studio, rischi di *bias* degli studi inclusi, incoerenza (eterogeneità dei risultati dei singoli studi), non trasferibilità dei risultati, imprecisione e pubblicazione selettiva degli studi.

- Al termine della valutazione la qualità/certezza delle prove può risultare:
 - alta: ulteriori ricerche difficilmente possono cambiare i risultati sulla stima dell'effetto;
 - moderata: ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto;
 - bassa: ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto;
 - molto bassa: la stima dell'effetto è molto incerta.

7.6. Sviluppo delle raccomandazioni

In occasione di diversi incontri via *web*, il gruppo ErT e l'esperto di analisi economiche hanno presentato al *Panel*:

- la lista e le caratteristiche degli studi identificati, la lista degli studi esclusi, insieme ai motivi di esclusione;
- l'*Evidence to Decision (EtD) framework*, uno strumento utile per la formulazione delle raccomandazioni dove, per ogni confronto, sono state riportate delle tabelle di sintesi (*summary of findings - SoF*) con i risultati delle metanalisi (se possibili) e la valutazione della qualità delle prove. Nell'EtD è stata inoltre riportata una sintesi dei risultati degli studi che hanno valutato i valori e le preferenze del paziente, l'accettabilità e la fattibilità del trattamento in esame, l'impatto sull'equità;
- il *report* sull'analisi economica sui trattamenti considerati nel quesito clinico.

Sulla base delle prove disponibili, della valutazione del rapporto benefici/rischi, della qualità complessiva delle prove, delle preferenze e valori espressi dal paziente durante le riunioni e dell'uso delle risorse, il *Panel* ha proposto una bozza delle raccomandazioni, esprimendo un giudizio sulla forza delle raccomandazioni tramite votazione ([Appendice 10.1](#)), integrate con eventuali giustificazioni a supporto e priorità per la ricerca. Il testo delle raccomandazioni è stato discusso tra i membri del *Panel* attraverso un metodo informale, fino al raggiungimento di una versione finale condivisa.

La raccomandazione si distingue in “forte” o “debole” (o condizionata), in cui la direzionalità a favore o contro l'uso del trattamento viene stabilita sulla base del bilancio tra gli effetti positivi (o benefici) e negativi (o dannosi) dell'intervento stesso.

La tabella seguente illustra le implicazioni delle raccomandazioni.

Forza della raccomandazione	Forte	Debole o condizionata
Per i clinici	La maggior parte dei pazienti dovrebbe seguire la raccomandazione (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni).	Si devono considerare in modo completo e attento i valori e le preferenze dei pazienti che possono influenzare la scelta. Gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi ma c'è ancora rilevante incertezza.
Per i pazienti	La quasi totalità dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato e solo una piccola parte agisce diversamente.	Una buona parte dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato, ma una buona percentuale agisce diversamente.
Per i ricercatori	La raccomandazione è supportata da prove affidabili o altri argomenti convincenti; difficilmente ulteriori studi possono cambiare i risultati. In alcune occasioni una raccomandazione forte può essere basata anche su prove con certezza bassa o molto bassa. In questi casi ulteriori studi potrebbero fornire informazioni importanti e modificare la raccomandazione.	La raccomandazione potrebbe essere modificata da studi successivi. Potrebbero essere utili giustificazioni o note per la raccomandazione, per includere considerazioni o commenti aggiuntivi per spiegare la scelta della “condizionalità” della raccomandazione.

In caso di assenza di studi di confronto diretto fra le opzioni terapeutiche o in mancanza di sufficienti prove a supporto, il *Panel* ha formulato delle “Indicazioni per la buona pratica clinica” sulla base dell’esperienza clinica dei membri del *Panel* e di un loro elevato grado di consenso e tenendo in considerazione le preferenze

del paziente, gli esiti attesi dei trattamenti, la accessibilità alle risorse e l'impatto sui LEA.

7.7. Revisione esterna

Una bozza della LG è stata inviata a un gruppo multi-disciplinare di esperti per un'approfondita revisione. I revisori esterni hanno fatto pervenire le proprie osservazioni in merito al contenuto e all'interpretazione delle prove a supporto delle raccomandazioni. La finalità della revisione esterna è stata migliorare la qualità della LG, implementandone anche la chiarezza espositiva. I revisori hanno espresso giudizi sintetici, correzioni di parti del documento con critiche e suggerimenti. Dopo ulteriore valutazione da parte del *Panel*, le osservazioni degli esperti sono state integrate nel testo finale.

7.8. Aggiornamento

Le raccomandazioni contenute nella presente LG hanno validità per un massimo di tre anni dalla data di pubblicazione. Al termine dei tre anni, il gruppo di produzione della LG effettuerà una revisione sistematica della letteratura per verificare la disponibilità di nuove evidenze che possano influenzare la forza e la direzione delle raccomandazioni. Sarà responsabilità del CTS dell'AME ricontattare le Società Scientifiche che hanno partecipato all'elaborazione di questa LG e procedere a un aggiornamento totale o parziale della stessa.

7.9. Bibliografia

1. Higgins JPT, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011, 343: d54928. [DOI: 10.1136/bmj.d5928](https://doi.org/10.1136/bmj.d5928).
2. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-analyses. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute. Available at http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (accessed 17 feb 2018).
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008, 336: 924-6. [DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD](https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD).
4. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 383-94. [DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026).

8. ANALISI DELLA LETTERATURA

QUESITO CLINICO: Qual è il trattamento più efficace e sicuro degli adenomi ipofisari PRL-secerntenti?

SELEZIONE DEGLI STUDI E RISULTATI

È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle principali banche dati (*Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR* –, MEDLINE, Embase, *Web of Science* e CINAHL – EBSCO) fino a gennaio 2021, al fine di individuare studi che rispondessero ai criteri di inclusione riportati in [Appendice 1](#). Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca, utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo. In [Appendice 2](#) sono riportati i dettagli della strategia.

La ricerca ha portato all'identificazione di 2990 *record*, dopo l'eliminazione dei duplicati. Dallo *screening* di titolo e *abstract* sono stati selezionati 28 *record* ritenuti rilevanti. Al termine del processo di selezione sono state escluse 21 revisioni sistematiche.

Sono state incluse due RS che valutavano la terapia farmacologica con Cabergolina rispetto ad altro trattamento farmacologico o rispetto a nessun trattamento.

- Terapia dopaminergica con Bromocriptina rispetto a Cabergolina in popolazione con prolattinoma e iperprolattinemia idiopatica (RS di studi randomizzati controllati: Dos Santos 2012).
- Terapia dopaminergica con cabergolina rispetto a nessun trattamento (RS di studi trasversali: D'Sylva 2015).

Nelle appendici sono riportati il processo di selezione degli studi ([appendice 3](#)), la lista degli studi esclusi con i motivi dell'esclusione ([appendice 4](#)) e i risultati della valutazione della qualità metodologica delle RS, utilizzando la *checklist* AMSTAR 2 ([appendice 5](#)). La qualità è risultata criticamente bassa per tutte le revisioni.

Non sono state identificate revisioni che valutavano l'efficacia e la sicurezza della Cabergolina rispetto alla neurochirurgia, alla terapia radiante e al Temozolomide.

In [Appendice 6](#) è riportata una sintesi delle caratteristiche delle RS.

Per gli esiti considerati critici e importanti dal *panel*, sono state prodotte tabelle di sintesi SoF incluse nell'[EtD](#) e tabelle di evidenza GRADE riportate in [Appendice 7](#).

ALTRI STUDI

Per sopperire alla mancanza di dati sui vari confronti ed esiti, sono state identificate altre revisioni che includono studi senza gruppo di confronto e che, in alcuni casi, considerano una popolazione più generica affetta da iperprolattinemia.

In particolare, sono state selezionate 5 RS che hanno valutato:

- terapia dopaminergica con cabergolina e bromocriptina (RS di serie di casi: Huang 2018);
- terapia dopaminergica con bromocriptina o cabergolina in popolazione con prolattinoma (RS di studi osservazionali: Carija 2012);
- terapia con agonisti dopaminergici o con la sola cabergolina e intervento di chirurgia trans-sfenoidale (RS di studi osservazionali senza gruppo di controllo: Zamanipoor Najafabadi 2020);
- terapia con sola Cabergolina in una popolazione con iperprolattinemia (RS di studi caso-controllo: Stiles 2019);
- terapia con solo Temozolomide in popolazione con adenoma ipofisario prolattino-secernente resistente o carcinoma (RS di serie di casi e *case report*: Almalki 2017).

Di seguito sono riportati i risultati delle RS.

Terapia dopaminergica con cabergolina e bromocriptina nel prolattinoma gigante

Huang 2018 ha valutato l'efficacia del trattamento medico del prolattinoma gigante. Sono stati considerati 104 pazienti (77 uomini e 27 donne) trattati con bromocriptina (n = 55) o cabergolina (n = 53), senza gruppo di controllo. La dose iniziale di bromocriptina variava nel *range* 7.5-15 mg/die e la dose di cabergolina era compresa tra 1 e 1.5 mg/settimana. La durata media del trattamento era pari a 42.63 mesi (*range* 6-204 mesi, alla fine del *follow-up*).

Gli studi riportano i seguenti risultati, per tutto il campione considerato e distinti per genere:

1. Riduzione % del volume tumorale (TVR%)

- cabergolina 60.86%; bromocriptina: 69.75%; $p = 0.466$ (n. 9 pazienti);
- maschi: bromocriptina 71.42%; cabergolina 60.86%; $p = 0.298$;
- femmine: bromocriptina 46.40%; cabergolina: nr; $p = nr$;

2. Riduzione % del diametro tumorale (TDR%)

- cabergolina 49.95%; bromocriptina 64.16%; $p = 0.152$ (n. 27 pazienti);
- maschi: cabergolina 49.40%; bromocriptina 68.09%; $p = 0.104$;
- femmine: cabergolina 50.46%; bromocriptina 57.14%; $p = 0.612$.

3. Responsività del tumore (tasso % di successo)

- cabergolina 76.1%; bromocriptina 90.0%; $p = 0.126$;
- maschi: cabergolina 75.0%; bromocriptina 95.7%; $p = 0.064$;
- femmine: cabergolina 78.6%; bromocriptina 71.4%; $p \approx 1.000$.

4. Normalizzazione dei livelli di prolattina (tasso % di raggiungimento)

- cabergolina 60.4%; bromocriptina 35.3%; $p = 0.010^*$
- maschi: cabergolina 69.4%; bromocriptina 31.7%; $p = 0.010^*$;
- femmine: cabergolina 47.1%; bromocriptina 50.0; $p \approx 1.000$.

5. Miglioramento del difetto del campo visivo (VFD) (tasso % di raggiungimento)

- cabergolina 90.9%; bromocriptina 96.2%; $p = 0.881$;
- maschi: cabergolina 90.0%; bromocriptina 100.0%; $p = 0.210$;
- femmine: cabergolina 100.0%; bromocriptina 66.7%; $p \approx 1.000$.

Trattamento con agonisti della dopamina (bromocriptina o cabergolina)

Carija 2012 ha considerato 4 studi che valutavano la frequenza dell'apoplessia del tumore ipofisario durante il trattamento del prolattinoma con gli agonisti della dopamina (bromocriptina o cabergolina). Sono stati inclusi negli studi 157 pazienti trattate con dopamino-agonisti di età > 30 anni. Il periodo di trattamento era compreso in un *range* di 3-15 mesi.

Effetti indesiderabili

In Carija 2012 sono stati identificati sette studi, di cui 4 che riportavano i dati quantitativi riportati nella seguente tabella.

Autore/ anno	N pz in terapia con DA	Età (mediana, range)	DA	Mesi DA prima apoplessia	N pz con apoplessia	Tipo di PRLoma con apoplessia	Rapporto apoplessia/ terapia
Raappana 2010	84	32.5 (13-72)	Non noto	12	1	Non noto	1/84 (1.19%)
Chatopadhyay 2005	29	33.9 media (18-55)	Br	Non noto	1	Macro	1/29 (3.45%)
Yousem 1989	29	Non noto	Br	15	13	Non noto	13/29 (44.83%)
Biller 1996	15	26 (pz con apoplessia) (18-76)	Cab	3	1	Macro	1/15 (6.67%)

Uno studio incluso nella RS (Yousem et al. 1989) riporta una correlazione tra terapia con bromocriptina ed apoplessia ipofisaria intra-tumorale ($P < 0.01$). Negli altri studi la percentuale di apoplessia ipofisaria intra-tumorale durante il trattamento dei prolattinomi con DA era significativamente più bassa.

Per ciò che concerne i restanti 3 articoli:

- Lazaro et al. hanno riportato cinque casi di prolattinomi con apoplessia tumorale ipofisaria che erano in trattamento con bromocriptina. Nel *report* si evince come i prolattinomi fossero anche i più frequenti adenomi apoplettici (42%). Tre su 5 prolattinomi apoplettici (60%) erano macro-prolattinomi e l'età media dei pazienti era di 39.6 anni;
- in Lima et al. sono stati riportati tre casi di macro-prolattinomi cistici con apoplessia tumorale ipofisaria durante il trattamento con cabergolina (uomo di 57 anni dopo 7 settimane di terapia, uomo di 27 anni dopo 12 settimane di terapia e ragazza di 15 anni dopo 32 settimane di terapia);

- nello studio di Möller-Goede et al. sono stati considerati i fattori di rischio di sanguinamento degli adenomi ipofisari. Nessuno dei pazienti apoplettici aveva ricevuto un trattamento con DA, mentre solo 11 di 84 pazienti senza apoplezia aveva ricevuto un trattamento con DA. Gli autori hanno dunque concluso che il trattamento con DA potrebbe essere protettivo rispetto all'apoplezia del tumore ipofisario, riducendo la crescita e l'attività delle cellule del prolattinoma.

Trattamento con terapia dopaminergica o con la sola cabergolina o con terapia chirurgica in pazienti con micro- o macro-prolattinoma

Zamanipoor Najafabadi 2020 ha riportato gli esiti di studi condotti in pazienti con micro- o macro-prolattinoma trattati con terapia dopaminergica o con la sola cabergolina o con terapia chirurgica.

Gli studi sulla terapia medica (n = 55) hanno coinvolto un totale di 3564 partecipanti, con un'età mediana pari a 41 anni (*range* 33–48), 70% donne. La terapia medica ha avuto una durata mediana di 24 mesi (*range* 1-162) e i pazienti sono stati seguiti, dopo interruzione della terapia, per un periodo mediano di 12 mesi (*range* 2-90).

Effetti desiderabili

Terapia dopaminergica con cabergolina senza gruppo di controllo
Fonte: Zamanipoor Najafabadi 2020
Popolazione: popolazione con adenomi ipofisari PRL-secernenti
Intervento: Terapia dopaminergica con cabergolina

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (IC 95%)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Proporzione <i>pooled</i> di studi che considerano la terapia con Cabergolina		
Remissione della malattia nel lungo termine (Micro e Macro)	Proporzione <i>pooled</i> : 32% (IC 95% 18- 48); n/N pazienti: 206/483	(8 studi osservazionali)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c,d}
Remissione della malattia nel lungo termine (Micro)	Proporzione <i>pooled</i> : 52% (IC 95% 44- 59); n/N pazienti: 91/175	(4 studi osservazionali)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,d}
Remissione della malattia nel lungo termine (Macro);	Proporzione <i>pooled</i> : 28% (IC 95% 4- 61); n/N pazienti: 74/158	(5 studi osservazionali)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,d,e}
Normalizzazione dei livelli di prolattinemia (Micro e Macro) durante la terapia	Proporzione <i>pooled</i> : 88% (IC 95% 82- 94); n/N partecipanti: 993/1136	(24 studi osservazionali)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,d,f}
Normalizzazione dei livelli di prolattinemia (Micro) durante la terapia	Proporzione <i>pooled</i> : 90% (IC 95% 84- 95); n/N partecipanti: 161/183	(6 studi osservazionali)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,d}
Normalizzazione dei livelli di prolattinemia (Macro) durante la terapia	Proporzione <i>pooled</i> : 86% (IC 95% 77- 93); n/N partecipanti: 427/512	(18 studi osservazionali)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,d,g}

Normalizzazione dei livelli di prolattinemia (Gigante) durante la terapia	Proporzione <i>pooled</i> : 42% (IC 95% 23-62); n/N partecipanti: 11/26	(2 studi osservazionali)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,d}
---	--	--------------------------	---

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE Working Group:

- **qualità alta:** siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato;
- **qualità moderata:** siamo moderatamente fiduciosi nella stima dell'effetto; l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso;
- **qualità bassa:** la nostra fiducia nella stima effetto è limitata; l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato;
- **qualità molto bassa:** abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Spiegazioni

- Abbassato di 1 livello per rischio di *bias* serio, dovuto principalmente a una selezione non consecutiva dei pazienti in studio e/o a una non esaustiva descrizione della terapia medica somministrata ai pazienti del trattamento chirurgico e/o alla non dettagliata descrizione dell'indicazione per la sospensione della terapia dopaminergica/non esecuzione dell'intervento e/o per una percentuale di persi al *follow-up* > 10%.
- Abbassato di 2 livelli per eterogeneità: $I^2 = 90.9\%$.
- Abbassato di un livello perché gli studi inclusi non considerano un gruppo di controllo.
- Non applicabile per mancanza negli studi primari del gruppo di controllo.
- Abbassato di 2 livelli per eterogeneità: $I^2 = 92.3\%$.
- Abbassato di 2 livelli per eterogeneità: $I^2 = 84.6\%$.
- Abbassato di 1 livello per eterogeneità: $I^2 = 78.7\%$.

Altri esiti

Qualità della vita

Zamanipoor Najafabadi 2020 ha valutato 6 studi (n = 315) che considerano la qualità della vita dei pazienti trattati con cabergolina. Quattro studi hanno un basso rischio di *bias*. Durante la terapia medica, e dopo la sospensione degli agonisti dopaminergici, i pazienti avevano punteggi significativamente più bassi su tutti i domini misurati della qualità della vita rispetto ai controlli.

Effetti indesiderabili

Eventi avversi severi: disordini nel controllo degli impulsi 3% (IC 95% 1-6), gioco d'azzardo compulsivo 6% (IC 95% 3-11) e liquorrea 4% (IC 95% 1-10).

Eventi avversi non specificati: si sono presentati nel 26% (IC 95% 13-41; 9 studi) dei pazienti.

Altri esiti

Qualità della vita

Durante la terapia medica, e dopo la sospensione degli agonisti dopaminergici, i pazienti avevano punteggi significativamente più bassi su tutti i domini misurati della qualità della vita rispetto ai controlli.

Effetti indesiderabili

Eventi avversi più frequenti: fatica 30% (IC 95% 19-42); cambiamenti della *libido* 28% (IC 95% 22-36); alterazioni del sonno 25% (IC 95% 17-34); nausea 17% (IC 95% 2-41).

Eventi avversi gravi: disordine nel controllo degli impulsi 3% (IC 95% 1-6); ludopatia compulsiva 6% (IC 95% 3-11); liquorrea 4% (IC 95% 1-10).

Eventi avversi non ben precisati: 26% (IC 95% 13-41; 9 studi).

Trattamento con chirurgia trans-sfenoidale

Gli studi che hanno valutato la terapia chirurgica (n = 25) hanno coinvolto un totale di 1836 partecipanti, con un'età mediana pari a 34 anni (*range* 25–43), 69% donne, con un *follow-up* mediano di 22 mesi (*range* 3-135).

Di seguito si riportano i risultati.

Effetti desiderabili			
Terapia dopaminergica senza gruppo di controllo			
Fonte: Zamanipoor Najafabadi 2020			
Popolazione: popolazione con adenomi ipofisari PRL-secernenti			
Intervento: terapia dopaminergica			
Confronto: nessuno			
Esiti	Impatto	Nº dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
Remissione della malattia nel lungo termine (Micro e Macro)	Proporzione <i>pooled</i> : 34% (IC 95% 26-46); n/N partecipanti: 393/1004	(17 studi osservazionali)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c,d}
Remissione della malattia nel lungo termine (Micro e Macro); analisi di sensibilità per studi a basso rischio di <i>bias</i>	Proporzione <i>pooled</i> : 35% (IC 95% 23-47); n/N partecipanti: 186/256	(8 studi osservazionali)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{c,d,e}
Remissione della malattia nel lungo termine (Micro e Macro); analisi di sensibilità con <i>follow-up</i> > 1 anno	Proporzione <i>pooled</i> : 37% (IC 95% 19-57); n/N partecipanti: 123/353	(7 studi osservazionali)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,d,f}
Remissione della malattia nel lungo termine (Micro)	Proporzione <i>pooled</i> : 36% (IC 95% 21-52); n/N partecipanti: 193/421	(10 studi osservazionali)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,d}
Remissione della malattia nel lungo termine (Micro); analisi di	Proporzione <i>pooled</i> : 41% (IC 95% 23-60); n/N partecipanti: 138/282	(5 studi osservazionali)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,d,g}

sensibilità con <i>follow-up</i> > 1 anno			
Remissione della malattia nel lungo termine (Macro)	Proporzione <i>pooled</i> : 28% (IC 95% 8-51); n/N partecipanti: 63/200	(11 studi osservazionali)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,d,h}
Remissione della malattia nel lungo termine (Macro); analisi di sensibilità con <i>follow-up</i> > 1 anno	Proporzione <i>pooled</i> : 28% (IC 95% 20-36); n/N partecipanti: 39/123	(4 studi osservazionali)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,d}
Normalizzazione dei livelli di prolattinemia (Micro, Macro e Gigante) durante la terapia	Proporzione <i>pooled</i> : 81% (IC 95% 75-87); n/N partecipanti: 1894/2323	(40 studi osservazionali)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,d,i}
Normalizzazione dei livelli di prolattinemia (Micro, Macro, Gigante) durante la terapia; analisi di sensibilità per studi a basso rischio di <i>bias</i>	Proporzione <i>pooled</i> : 80% (IC 95% 53-98); n/N partecipanti: 226/550	(6 studi osservazionali)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{c,d,j}
Normalizzazione dei livelli di prolattinemia (Micro) durante la terapia	Proporzione <i>pooled</i> : 91% (IC 95% 85-96); n/N partecipanti: 703/805	(14 studi osservazionali)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,d,k}
Normalizzazione dei livelli di prolattinemia (Macro) durante la terapia	Proporzione <i>pooled</i> : 77% (IC 95% 69-84); n/N partecipanti: 812/1083	(32 studi osservazionali)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,d,l}

Normalizzazione dei livelli di prolattinemia (Gigante) durante la terapia	Proporzione <i>pooled</i> : 41% (IC 95% 28-54); n/N partecipanti: 25/60	(4 studi osservazionali)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,d}
---	--	--------------------------	--------------------------------------

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE Working Group:

- **qualità alta:** siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato;
- **qualità moderata:** siamo moderatamente fiduciosi nella stima dell'effetto; l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso;
- **qualità bassa:** la nostra fiducia nella stima effetto è limitata; l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato;
- **qualità molto bassa:** abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Spiegazioni

- Abbassato di 1 livello per rischio di *bias* serio dovuto principalmente a una selezione non consecutiva dei pazienti in studio e/o a una non esaustiva descrizione della terapia medica somministrata ai pazienti/ del trattamento chirurgico; e/o alla non dettagliata descrizione dell'indicazione per la sospensione della terapia dopaminergica/non esecuzione dell'intervento e/o per una percentuale di persi al *follow-up* >10%.
- Abbassato di 2 livelli per eterogeneità: $I^2 = 93.2\%$
- Abbassato di un livello perché gli studi inclusi non considerano un gruppo di controllo
- Non applicabile per mancanza del gruppo di controllo negli studi primari
- Abbassato di 2 livelli per eterogeneità: $I^2 = 87.4\%$
- Abbassato di 2 livelli per eterogeneità: $I^2 = 92.8\%$
- Abbassato di 2 livelli per eterogeneità: $I^2 = 89.3\%$
- Abbassato di 2 livelli per eterogeneità: $I^2 = 93.7\%$
- Abbassato di 2 livelli per eterogeneità: $I^2 = 89.8\%$

- j. Abbassato di 2 livelli per eterogeneità: $I^2 = 95.1\%$
- k. Abbassato di 1 livello per eterogeneità: $I^2 = 71.4\%$
- l. Abbassato di 2 livelli per eterogeneità: $I^2 = 84.8\%$

Chirurgia trans-sfenoidale senza gruppo di controllo			
Fonte: Zamanipoor Najafabadi 2020			
Popolazione: pazienti con adenomi ipofisari PRL-secernenti			
Intervento: chirurgia trans-sfenoidale			
Esiti	Impatto	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
Remissione della malattia nel lungo termine (Micro e Macro);	Proporzione <i>pooled</i> : 67% (IC 95% 60-74); n/N partecipanti: 1115/1836	(25 studi osservazionali)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c,d}
Remissione della malattia nel lungo termine (Micro e Macro) analisi di sensibilità con <i>follow-up</i> > 1 anno	Proporzione <i>pooled</i> : 74% (IC 95% 62-83); n/N partecipanti: 442/602	(7 studi osservazionali)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c,d}
Remissione della malattia nel lungo termine (Micro)	Proporzione <i>pooled</i> : 83% (IC 95% 76-90); n/N partecipanti: 265/354	(19 studi osservazionali)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,d,e}
Remissione della malattia nel lungo termine (Micro) analisi di sensibilità con <i>follow-up</i> > 1 anno	Proporzione <i>pooled</i> : 78% (IC 95% 65-89); n/N partecipanti= 149/190	(7 studi osservazionali)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,d,f}
Remissione della malattia nel lungo termine (Macro)	Proporzione <i>pooled</i> : 60% (IC 95% 50-70); n/N partecipanti: 367/639	(17 studi osservazionali)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,d,g}
Remissione della malattia nel lungo termine (Macro)	Proporzione <i>pooled</i> : 71% (IC 95% 45-92); n/N partecipanti: 94/155	(5 studi osservazionali)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,d,h}

analisi di sensibilità con <i>follow-up</i> > 1 anno			
<p>La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE Working Group:</p> <ul style="list-style-type: none"> • qualità alta: siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato; • qualità moderata: siamo moderatamente fiduciosi nella stima dell'effetto; l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso; • qualità bassa: la nostra fiducia nella stima effetto è limitata; l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato; • qualità molto bassa: abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato. <p>Spiegazioni</p> <p>a. Abbassato di 1 livello per rischio di <i>bias</i> serio dovuto principalmente a una selezione non consecutiva dei pazienti in studio e/o a una non esaustiva descrizione della terapia medica somministrata ai pazienti/ del trattamento chirurgico; e/o alla non dettagliata descrizione dell'indicazione per la sospensione della terapia dopaminergica/non esecuzione dell'intervento e/o per una percentuale di persi al <i>follow-up</i> >10%.</p> <p>b. Abbassato di 2 livelli per eterogeneità: $I^2 = 86.2\%$.</p> <p>c. Abbassato di un livello perché gli studi inclusi non considerano un gruppo di controllo.</p> <p>d. Non applicabile per mancanza del gruppo di controllo negli studi primari.</p>			

Altri esiti

Qualità della vita

Zamanipoor Najafabadi 2020 ha riportato che, rispetto ai controlli (persone in stato di salute), i pazienti tendono ad avere punteggi all'HRQoL inferiori/simili prima del trattamento. Nel post-operatorio i pazienti hanno riportato punteggi simili o più bassi per differenti domini dell'HRQoL rispetto ai controlli.

Effetti indesiderabili

Mortalità in seguito all'intervento: 0% (IC 95% 0-1; 3 studi).

Complicanze gravi: diabete insipido 2% (IC 95% 0-5); meningite 1% (IC 95% 0-3); liquorrea 3% (IC 95% 2-5).

Tra gli eventi avversi più frequenti (riportati da almeno 2 studi) ci sono state le **complicanze endocrine:** diabete insipido transitorio 16% (IC 95% 7-28); sindrome da secrezione inappropriata dell'ormone anti-diuretico 9% (IC 95% 5-14); ipopituitarismo 2% (IC 95% 1-4) nei soli 4 studi hanno descritto un coinvolgimento dell'asse (ipocortisolismo 1-2%, ipogonadismo 3-6%, ipotiroidismo 1-6%).

Due studi hanno riportato complicanze per il micro-prolattinoma: diabete insipido transitorio (18%), ipopituitarismo (4%) e sindrome da secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico (4%).

Trattamento con cabergolina in soggetti con iperprolattinemia o soggetti sani o assenza di trattamento

Stiles 2019 ha valutato 13 studi caso-controllo, per un totale di 836 casi e 1388 controlli. I casi erano pazienti con iperprolattinemia trattati con cabergolina per un minimo di 6 mesi; i controlli erano persone senza una diagnosi di iperprolattinemia o senza assunzione di dopamino-agonisti. Il *range* di età variava nei vari studi da 43 a 51 anni in entrambi i gruppi. Il dosaggio cumulativo di cabergolina era compreso in un *range* medio variabile tra gli studi di 173-443 mg, per una durata media compresa tra 37 e 80 settimane di trattamento.

Effetti indesiderabili: valvulopatie

È stata valutata la prevalenza di valvulopatie associate all'uso di cabergolina per un periodo maggiore di 6-12 mesi, distinguendo lesioni clinicamente significative (classificate in moderate o severe) rispetto a lesioni non clinicamente significative (classificate in lievi, tracce e nessuna lesione).

I risultati mostrano un incremento di rischio di rigurgito tricuspide nel gruppo trattato con Cabergolina rispetto ad un gruppo di controllo sano non trattato con Cabergolina. Non sono state evidenziate differenze tra gruppi nel rischio di rigurgito aortico o mitralico. Di seguito si riportano i risultati per singolo esito:

- rigurgito tricuspide:
 - di grado lieve vs nessuno o tracce, con pazienti trattati per un periodo ≥ 12 mesi: OR = 1.91 (IC 95% 1.28-2.87; p = 0.002);

- di grado moderato o severo vs assente, tracce, o leggero, con pazienti trattati per un periodo ≥ 12 mesi:
OR = 3.74 (IC 95% 1.79-7.80; $p < 0.001$);
- rigurgito aortico:
 - di grado moderato o severo vs nessuno, tracce o lieve, con pazienti trattati per un periodo ≥ 12 mesi:
OR = 4.17 (IC 95% 0.82-21.13; $p = 0.084$);
 - di grado lieve vs nessuno o tracce: OR = 1.20 (IC 95: 0.68-2.14; $p = 0.532$);
- rigurgito mitralico:
 - di grado moderato o severo vs nessuno o tracce o lieve: OR = 1.62 (IC 95% 0.51-5.13; $p = 0.41$);
 - di grado lieve vs nessuno o tracce: OR = 1.17 (IC 95% 0.79-1.73; $p = 0.435$);
- ispessimento mitralico in pazienti trattati: OR = 0.93 (IC 95% 0.50-1.72; $p = 0.818$).

Trattamento con Temozolomide in pazienti con prolattinoma aggressivo o adenoma ipofisario PRL-secernente o carcinoma PRL-secernente

Almalki 2017 ha considerato 42 studi di casi che consideravano la temozolomide, somministrata come terapia di ultima istanza in una popolazione con prolattinoma aggressivo, o con adenoma ipofisario PRL-secernente resistente (23 studi) o carcinoma PRL-secernente (19 studi), non responsivi ai trattamenti *standard*. L'età dei pazienti variava da 13 mesi a 78 anni (27 casi erano maschi e 14 femmine; n. 1 NR). I pazienti reclutati erano già stati sottoposti ad altre terapie, manifestando però una progressione del tumore e una certa resistenza al trattamento con gli agonisti della dopamina e con gli analoghi della somatostatina, alla radioterapia (inclusa la radioterapia frazionata o stereotassica), alla chirurgia trans-sfenoidale e al *debulking* dei carcinomi ipofisari, che hanno portato a una riduzione delle dimensioni del tumore, ma con effetto temporaneo a causa della ricrescita del tumore e all'aumento dei livelli di PRL.

Il TMZ è stato somministrato per via orale, alla dose terapeutica più frequentemente utilizzata di 150-200 mg/m² per cinque ogni 28 giorni, per un numero di cicli che variava da 1 a 24.

Effetti desiderabili:

- **riduzione del tumore:** nel 76% dei pazienti (25/34) (15 nei pazienti con adenoma e 10 con carcinoma);
- **riduzione dei livelli di prolattina:** significativa nel 75% dei pazienti (18/24);

- **normalizzazione della prolattina:** nell'8.33% dei pazienti (2/24).

Un confronto tra gruppi ha rivelato una risposta parziale nella riduzione delle dimensioni del tumore nel 79% dei prolattinomi atipici resistenti e nel 66.7% dei carcinomi. Allo stesso modo, progressione di malattia, complementare all'aumento delle dimensioni del tumore, è stata osservata, rispettivamente, nel 15.8% e nel 26.7% dei pazienti con prolattinomi atipici resistenti e carcinomi. Solo un paziente con carcinoma PRL-secerne ha mostrato una risposta completa. Il confronto tra i due gruppi ha rivelato che la riduzione media del livello di PRL è stata dell'89.6% (56-99.6%) per l'adenoma resistente e dell'89.6% (50-99.9%) per il carcinoma.

Effetti indesiderabili:

- **progressione del tumore:** si è verificata nel 20.6% dei casi (7/34) (4 con carcinoma e 3 con adenoma) e in un paziente, con adenoma resistente, non è stato osservato alcun cambiamento o stabilizzazione del tumore;
- **eventi avversi gravi:** la maggior parte dei pazienti non ha mostrato eventi avversi; alcuni hanno riportato affaticamento, nausea, congestione nasale, perdita di capelli, mal di testa e vertigini; solo in 3 casi si sono verificati eventi indesiderati gravi, quali leucopenia e trombocitopenia; nella maggior parte dei casi non è stata necessaria la sospensione del trattamento o aggiustamenti della dose, ad eccezione di un paziente il cui trattamento con TMZ è stato interrotto dopo tre cicli a causa della grave tossicità ematologica con presenza di agranulocitosi;
- **mortalità:** la morte è stata riportata nel 29.4% dei pazienti (10/34) che non hanno avuto risposta o hanno sviluppato una progressione del tumore o decesso a causa di altre complicazioni.

Nei pazienti con espressione negativa di MGMT (14 casi) vi era una risposta eccellente al TMZ, con normalizzazione dei livelli di PRL e riduzione del tumore. Tra i 15 pazienti con livelli variabili di espressione positiva di MGMT, alcuni hanno manifestato progressione della malattia e mancato miglioramento dei sintomi clinici con ricrescita del tumore, mentre altri hanno avuto stabilizzazione del tumore.

Bibliografia

1. Almalki MH, Aljoaib NN, Alotaibi MJ, et al. Temozolomide therapy for resistant prolactin-secreting

- pituitary adenomas and carcinomas: a systematic review. *Hormones* 2017, 16: 139-49. [DOI: 10.14310/horm.2002.1729](https://doi.org/10.14310/horm.2002.1729).
2. Carija R, Vucina D. Frequency of pituitary tumor apoplexy during treatment of prolactinomas with dopamine agonists: a systematic review. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2012, 11: 1012-4. [DOI: 10.2174/1871527311211080011](https://doi.org/10.2174/1871527311211080011).
 3. D'Sylva C, Khan T, Van Uum S, Fraser L-A. Osteoporotic fractures in patients with untreated hyperprolactinemia vs. those taking dopamine agonists: A systematic review and meta-analysis. *Neuro Endocrinol Lett* 2015, 36: 745-9. [PMID: 26921574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26921574/).
 4. Huang HY, Lin SJ, Zhao WG, Wu ZB. Cabergoline versus bromocriptine for the treatment of giant prolactinomas: A quantitative and systematic review. *Metab Brain Dis* 2018, 33: 969-76. [DOI: 10.1007/s11011-018-0217-3](https://doi.org/10.1007/s11011-018-0217-3).
 5. dos Santos Nunes V, El Dib R, Boguszewski CL, Nogueira CR. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Pituitary* 2011, 14: 259-65. [DOI: 10.1007/s11102-010-0290-z](https://doi.org/10.1007/s11102-010-0290-z).
 6. Stiles CE, Tetteh-Wayoe ET, Bestwick JP, et al. A meta-analysis of the prevalence of cardiac valvulopathy in patients with hyperprolactinemia treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019, 104: 523-38. [DOI: 10.1210/jc.2018-01071](https://doi.org/10.1210/jc.2018-01071).
 7. Zamanipoor Najafabadi AH, Zandbergen IM, de Vries F, et al. Surgery as a viable alternative first-line treatment for prolactinoma patients. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020, 105: e32-e41. [DOI: 10.1210/clinem/dgz144](https://doi.org/10.1210/clinem/dgz144).

Evidence to Decision Framework 1. La terapia dopaminergica con Cabergolina dovrebbe essere usata rispetto ad altre terapie farmacologiche o nessun intervento per il trattamento degli adenomi ipofisari PRL-secernenti?

POPOLAZIONE:	Soggetti adulti ambosessi, età > 18 anni (escluse donne in gravidanza) con adenoma ipofisario PRL-secernente (escluse persone con adenomi misti)
INTERVENTO:	Terapia dopaminergica cronica con Cabergolina (basse o alte dosi)
CONFRONTO:	<ul style="list-style-type: none"> • Altre terapie farmacologiche (Bromocriptina-Metergolina) • Nessun intervento (osservazione)
ESITI PRINCIPALI:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Risoluzione definitiva del problema con possibilità di sospendere il trattamento 2. Riduzione o scomparsa del tumore, con miglioramento dei sintomi e segni locali 3. Normalizzazione/riduzione della prolattinemia 4. Resistenza/scappamento al trattamento 5. Riduzione o scomparsa dell'ipogonadismo e delle sue complicanze; recupero della funzione ipotalamo-ipofisaria e delle sue complicanze (ipotiroidismo, iposurrenalismo, diabete insipido) 6. Complicanze dei trattamenti 7. Qualità della vita
SETTING:	Qualsiasi <i>setting</i>

PROSPETTIVA:	SSN Popolazione
---------------------	------------------------

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>Diversi studi condotti negli ultimi anni hanno riportato una prevalenza di prolattinoma maggiore di quella attesa, con un <i>range</i> che varia da 25 a 63 per 100 000. La prevalenza di micro-prolattinoma e macro-prolattinoma sintomatici è approssimativamente 40 e 10 per 100 000, rispettivamente. Altri studi hanno riportato un lieve incremento del tasso di incidenza nel tempo, indicando probabilmente una maggiore accuratezza degli strumenti diagnostici (come RM o analisi ormonali). I tassi di incidenza standardizzati variano tra 4 e 7.39 (casi/100 000/anno) (1-2).</p> <p>Le opzioni terapeutiche includono la terapia farmacologica, l'intervento chirurgico e la terapia radiante. I farmaci attualmente raccomandati dalle principali linee guida sono Bromocriptina, Cabergolina e Quinagolide, con modalità</p>	<p>Consenso al 100%</p>

di utilizzo diverse nei micro- e macro-prolattinomi (3).

L'obiettivo primario del trattamento è la normalizzazione dei livelli di PRL e l'assenza di lesione ipofisaria.

Il trattamento farmacologico può essere a breve termine, anche se recenti studi (4,5) hanno riportato un tasso di remissione maggiore in caso di trattamento di mantenimento a lungo termine, che includa anche visite specialistiche da parte di endocrinologi e altri professionisti sanitari.

Per alcune forme aggressive che non rispondono ai trattamenti sopra elencati, viene utilizzato il Temozolomide, un agente alchilante anti-tumorale, in grado di interferire sia con lo sviluppo degli adenomi aggressivi sia dei carcinomi.

Attualmente non c'è un generale consenso sulla gestione dei pazienti con adenomi refrattari al trattamento farmacologico. Per la gestione di questo tipo di adenomi è necessario un approccio multimodale.

In caso di resistenza o intolleranza alla terapia medica e in relazione al quadro clinico di base, la chirurgia transfenoidale può essere considerata un trattamento alternativo, considerando anche le preferenze del paziente (6).

Bibliografia

1. Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of prolactinomas: the old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019, 33: 101290. [DOI: 10.1016/j.beem.2019.101290](https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101290).
1. Vroonen L, Daly AF, Beckers A. Epidemiology and management challenges in prolactinomas. *Neuroendocrinology* 2019, 109: 20–27. [DOI: 10.1159/000497746](https://doi.org/10.1159/000497746).

	<ol style="list-style-type: none">2. Melmed S, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011, 96: 273–88. DOI: 10.1210/jc.2010-1692.3. Zamanipoor Najafabadi AH, et al. Surgery as a viable alternative first-line treatment for prolactinoma patients: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2020, 105: e32–41. DOI: 10.1210/clinem/dgz144.4. Xia MY, et al. Optimal timing of dopamine agonist withdrawal in patients with hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. Endocrine 2018, 59: 50–61. DOI: 10.1007/s12020-017-1444-9.5. Honegger J, Nasi-Kordhishti I, Aboutaha N, Giese S. Surgery for prolactinomas: a better choice? Pituitary 2020, 23: 45–51. DOI: 10.1007/s11102-019-01016-z.	
--	---	--

Effetti desiderabili						
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?						
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ● Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non lo so 	<p>CONFRONTO BROMOCRIPTINA RISPETTO A CABERGOLINA</p> <p>Fonte: Dos Santos 2012 (RCT)</p> <p>Popolazione: popolazione con adenomi ipofisari PRL-secernenti</p> <p>Intervento: Bromocriptina**(nella RS considerata è l'intervento sperimentale)</p> <p>Controllo: Cabergolina</p>					<p>Accordo del <i>panel</i>:</p> <p>moderato;</p> <p>Consenso al 100%</p>
	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (IC 95%)		Effetto relativo (IC 95%)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
		Rischio con Cabergolina (nello studio è il confronto)	Rischio con Bromocriptina** (nello studio è l'intervento)			

	<p>Normalizzazione di PRL</p> <p>Popolazione con Macroadenoma</p> <p>Dosaggi: Bromocriptina 5 mg/die in micro-prolattinoma e 10 mg/die in macro-prolattinoma; Cabergolina 1.0 mg/settimana.</p> <p>Follow-up durante il trattamento: 12 settimane.</p>	750 per 1000	<p>503 per 1000</p> <p>(165 a 1000)</p>	<p>RR 0.67</p> <p>(0.22-2.07)</p>	<p>8</p> <p>(1 RCT)¹</p>	<p>⊕○○○</p> <p>MOLTO</p> <p>BASSA^{a,b,c}</p>	
	<p>Normalizzazione di PRL</p> <p>Popolazione con Iperprolattinemia Idiopatica e Micro-adenoma</p> <p>Dosaggi: Bromocriptina 5 mg/die in micro-prolattinoma e 10 mg/die in macro-prolattinoma; Cabergolina 1.0 mg/settimana.</p> <p>Follow-up, durante il trattamento:</p>	846 per 1000	<p>618 per 1000</p> <p>(389 a 1000)</p>	<p>RR 0.73</p> <p>(0.46-1.19)</p>	<p>26</p> <p>(1 RCT)¹</p>	<p>⊕○○○</p> <p>MOLTO</p> <p>BASSA^{a,b,c,d}</p>	

	12 settimane.						
	<p>Normalizzazione del ciclo mestruale e dell'ovulazione</p> <p>Popolazione con Iperprolattinemia idiopatica e prolattinoma (micro e macro)</p> <p>Dosaggi: Bromocriptina 5 mg/die in micro-prolattinoma e 10 mg/die in macro-prolattinoma;</p> <p>Cabergolina 0.5³; 1.0¹; 2.0² mg/settimana</p> <p>Follow-up, durante il trattamento: 8³-12¹ settimane.</p>	744 per 1000	<p>551 per 1000 (499 a 618)</p>	<p>RR 0.74 (0.67-0.83)</p>	707 (3 RCT) ^{1,2,3}	<p>⊕⊕○○</p> <p>BASSA^{d,e}</p>	
	<p>* Il rischio nel gruppo di intervento (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e sull'effetto relativo dell'intervento (e il suo IC al 95 %).</p> <p>RR: rapporto di rischio.</p>						

	<p>Spiegazioni</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Abbassato di un livello per rischio di distorsione non chiaro per "<i>allocation concealment</i>". b. Non applicabile per la presenza di un solo studio. c. Abbassato di due livelli per imprecisione. Numero di partecipanti e di eventi molto esiguo. d. Abbassato di un livello per "<i>indirectness</i>", poiché, oltre alla popolazione con micro-adenoma, è inclusa anche la popolazione con iperprolattinemia idiopatica. e. Abbassato di un livello per rischio di distorsione non chiaro per "<i>allocation concealment</i>" in due studi. <p>Bibliografia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sabuncu T, Arikan E, Tasan E, Hatemi H. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine on prolactin levels in hyperprolactinemic patients. Intern Med 2001, 40: 857-861. DOI: 10.2169/internalmedicine.40.857. 2. Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline comparative study group. N Engl J Med 1994, 331: 904-9. DOI: 10.1056/NEJM199410063311403. 3. Al-Husaynei A, Mahmood I, Al-Jubori ZS. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine in women with hyperprolactinemic amenorrhea. PJMHS 2007, 1: 24-28. 	
	<p>CONFRONTO CABERGOLINA RISPETTO A NESSUN TRATTAMENTO: Nessuno studio/esito riportato</p>	

Effetti indesiderabili						
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?						
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<ul style="list-style-type: none"> • Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so 	<p>CONFRONTO BROMOCRIPTINA RISPETTO A CABERGOLINA</p> <p>Fonte: Dos Santos 2019 (RS di RCT)</p> <p>Popolazione: adenoma ipofisario PRL-secernente</p> <p>Intervento: Bromocriptina (nella RS considerata è l'intervento sperimentale)</p> <p>Controllo: Cabergolina</p>				<p>Accordo del <i>panel</i>:</p> <p>effetto ampio a favore della cabergolina</p> <p>(maggiore riduzione di EA nel gruppo trattato con cabergolina);</p> <p>8/10 effetto ampio</p> <p>2/10 effetto moderato</p>	
	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (IC 95%)		Effetto relativo (IC 95%)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
		Rischio con Cabergolina	Rischio con Bromocriptina*(nello studio è l'intervento)			
	Persistenza di galattorrea	83 per 1000	187 per 1000	RR 2.24	799	⊕⊕○○

e amenorrea		(128 a 272)	(1.53-3.27)	(3 RCT) ^{1,2,3}	BASSA ^{a,b}
Popolazione con iperprolattinemia idiopatica e prolattinoma					
Eventi avversi (overall)	556 per 1000	796 per 1000	RR 1.43	717	⊕○○○
Popolazione con iperprolattinemia idiopatica e prolattinoma		(573 a 1000)	(1.03-1.98)	(4 RCT) ⁴	MOLTO BASSA ^{a,c,d}
* Il rischio nel gruppo di intervento (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e sull'effetto relativo dell'intervento (e il suo IC al 95 %).					
RR: rapporto di rischio					
Spiegazioni					
<ol style="list-style-type: none"> 1. Abbassato di 1 livello per "<i>indirectness</i>", poiché, oltre alla popolazione con micro-adenoma, è inclusa anche la popolazione con iperprolattinemia idiopatica. 2. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione non chiaro per "<i>allocation concealment</i>" in 2 studi. 3. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione non chiaro per "<i>allocation concealment</i>" in 3 studi. 4. Abbassato di 1 livello per eterogeneità, $I^2 = 70\%$. 					

Bibliografia

1. Sabuncu T, Arıkan E, Tasan E, Hatemi H. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine on prolactin levels in hyperprolactinemic patients. Intern Med 2001, 40: 857-61. [DOI: 10.2169/internalmedicine.40.857](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.40.857).
2. Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline comparative study group. N Engl J Med 1994, 331: 904-9. [DOI: 10.1056/NEJM199410063311403](https://doi.org/10.1056/NEJM199410063311403).
3. Al-Husaynei A, Mahmood I, Al-Jubori ZS. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine in women with hyperprolactinemic amenorrhea. PJMHS [2007, 1: 24-284](https://doi.org/10.1007/s12012-007-0001-1).
4. Pascal-Vigueron V, Weryha G, Bosc M, Leclere J. Aménorrhée hyperprolactinémique: traitement par cabergoline versus bromocriptine. Résultats de l'étude nationale, multicentrique, randomisée en double insu. Presse Med 1995, 24: 753-7. [PMID: 7784413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7784413/).

*Tra gli eventi avversi gli studi riportano una minore incidenza di nausea nel gruppo cabergolina (RR = 1.66; IC95% 1.33-2.06) e vomito (RR = 2.02; IC95% 1.13-3.59).

Nessuna differenza tra gruppi per costipazione, mal di testa, vertigini, dolore addominale, dispepsia, gastrite, fatica, mastalgia, depressione, sonnolenza, ipotensione posturale, vampate di calore.

CONFRONTO CABERGOLINA RISPETTO A NESSUN TRATTAMENTO					
<p>Fonte: D'Sylva 2015</p> <p>Popolazione: pazienti con adenoma ipofisario PRL-secernente</p> <p>Intervento: terapia dopaminergica con Cabergolina</p> <p>Controllo: nessun trattamento</p>					
Esiti	Effetto assoluto anticipato*		Effetto relativo (IC 95%)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
	Rischio con nessun trattamento	Rischio con cabergolina			
EA: Fratture osteoporotiche vertebrali	500 per 1000	200 per 1000 (99 a 371)	OR 0.25 (0.11 a 0.59)	110 (2 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b}
<p>* Il rischio nel gruppo di intervento (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e sull'effetto relativo dell'intervento (e il suo IC al 95 %).</p> <p>OR: <i>Odds ratio</i></p>					

	<p>Spiegazioni</p> <p>a. Punteggio alla <i>checklist</i> Newcastle-Ottawa scale: 7/9.</p> <p>b. Abbassato di un livello per bassa numerosità campionaria (n. 110 partecipanti in totale) e per basso numero di eventi (< 50 eventi in totale).</p> <p>Bibliografia</p> <p>1. Mazziotti G, Porcelli T, Mormando M, et al. Vertebral fractures in males with prolactinoma. <i>Endocrine</i> 2011, 39: 288-93. DOI: 10.1007/s12020-011-9462-5.</p> <p>2. Mazziotti G, Mancini T, Mormando M, et al. High prevalence of radiological vertebral fractures in women with prolactin-secreting pituitary adenomas. <i>Pituitary</i> 2011, 14: 299-306. DOI: 10.1007/s11102-011-0293-4</p>	
--	--	--

Certezza delle prove

Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none">○ Molto bassa● Bassa○ Moderata○ Alta○ Nessuno studio incluso	<p>Nel confronto Bromocriptina rispetto a Cabergolina, la certezza delle prove è risultata:</p> <ul style="list-style-type: none">● molto bassa per l'esito "normalizzazione dei livelli di PRL" e per "eventi avversi";● bassa per gli esiti "normalizzazione del ciclo mestruale e dell'ovulazione" e "persistenza di galattorrea e amenorrea". <p>Per la terapia dopaminergica con cabergolina rispetto a nessun trattamento, gli esiti di sicurezza valutati (fratture osteoporotiche vertebrali) hanno una certezza delle prove molto bassa. Non sono stati reperiti esiti di efficacia.</p>	<p>Accordo del <i>panel</i>: bassa certezza; Consenso al 100%</p>

Valori		
C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> • Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente incertezza importante o variabilità ○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza 	<p>La ricerca bibliografica per valori, equità, accettabilità e fattibilità ha identificato, dopo l'eliminazione dei duplicati, 728 <i>record</i>. Dallo <i>screening</i> di titolo e <i>abstract</i> sono stati selezionati 43 articoli eleggibili in <i>full-text</i>.</p> <p>Al termine del processo di selezione, sono stati considerati due studi (Andela et al. 2015, van der Klaauw et al. 2008), che coinvolgono pazienti con adenomi ipofisari. L'evidenza disponibile è quindi indiretta.</p> <p>Andela et al. 2015: lo scopo dello studio era identificare i potenziali fattori che i pazienti percepiscono per valutare la qualità della vita (QoL). Lo studio prevedeva la formazione di quattro <i>focus group</i> con 6 pazienti ciascuno affetti da malattia di Cushing, macroadenoma non funzionante, acromegalia, prolattinoma.</p> <p>Risultati. Sono state identificate le seguenti 13 categorie principali, 9 per i domini bio-psicosociali e 4 categorie alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> • disturbi fisici: fatica, dolore fisico, cambiamenti nell'aspetto fisico e problemi visivi, problemi del sonno (non per prolattinoma); 	<p>Accordo del <i>panel</i>: le prove sono scarse e non forniscono dati sufficienti per esprimere un giudizio sui valori;</p> <p>Consenso al 100%</p>

<p>importante o variabilità</p>	<ul style="list-style-type: none"> • problemi cognitivi: difficoltà di concentrazione e attenzione, problemi di memoria a breve termine, problemi di funzionamento esecutivo e sensazione di iperstimolazione; • sessualità: disfunzioni sessuali fisiche, come disfunzione erettile, diminuzione della <i>libido</i>, incapacità di ottenere un orgasmo e problemi relativi alla fertilità; • disturbi psicologici: sintomi depressivi, sbalzi d'umore, malinconia, ansia, <i>stress</i>, paura di crollare, paura della recidiva, panico e pensieri persistenti; • disturbi di personalità: cambiamenti nel funzionamento emotivo, diminuzione dell'auto-stima; • sentimenti negativi: tensione, solitudine, senso di colpa, vergogna, rabbia, gelosia, tristezza e frustrazione; • problemi sociali: problemi nel rapporto con il <i>partner</i>, difficoltà di comunicare la malattia, poca empatia da parte del contesto sociale in cui il paziente vive/lavora, rete sociale ridotta; • problemi legati al lavoro: tutti i gruppi; • limitazioni nelle attività del tempo libero: percepito come diminuita capacità di svolgere attività sportive, a causa delle limitazioni fisiche (tutti tranne PRL); • strategie di <i>coping</i> meno efficaci: ritirarsi, problemi di accettazione; • percezioni negative della malattia; • credenze negative sui farmaci: necessità di assumere i farmaci prescritti e preoccupazioni per i potenziali effetti negativi/ collaterali; 	
-------------------------------------	---	--

	<ul style="list-style-type: none">• bisogni insoddisfatti riguardo alle cure: informazioni insufficienti, migliore cooperazione e comunicazione tra le specialità mediche, assenza di riconoscimento per alcuni disturbi e insoddisfazione per altri aspetti delle cure mediche. <p>Questo studio di gruppo voleva dimostrare che importanti aspetti specifici della QoL sono trascurati negli attuali questionari per le malattie ipofisarie e ha chiarito potenziali fattori che contribuiscono a una ridotta QoL.</p> <p>van der Klaauw et al. 2008: è stata valutata la QoL in pazienti in trattamento con diverse terapie per acromegalia (n = 118), malattia di Cushing (n = 58), prolattinoma (n = 128), macroadenoma ipofisario non funzionante (n = 99) e in un gruppo di controlli sani. Sono stati somministrati questionari sulla qualità della vita (QoL) relativi alla salute generale, la <i>Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)</i>, il <i>Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20)</i>, il <i>Nottingham Health Profile (NHP)</i>, lo <i>Short Form-36 (SF-36)</i>, confrontandone i punteggi <i>standard (z-score)</i> specifici per età e sesso. Il trattamento del prolattinoma consisteva in terapia farmacologica primaria con agonisti della dopamina nell'84% dei casi, intervento chirurgico supplementare nell'11% dei pazienti, radioterapia nel 6% dei pazienti, chirurgia primaria nel 12% o combinazione di chirurgia e radioterapia nel 4%. I punteggi di tutte le sottoscale dell'HADS, MFI-20, SF-36 e NHP mostravano risultati negativi nei pazienti rispetto ai controlli. Il punteggio totale della QoL era peggiore rispetto ai controlli sani, indicativo di QoL compromessa nei pazienti con adenomi ipofisari. Nello specifico, i pazienti con prolattinoma</p>	
--	--	--

	<p>risentivano di un deterioramento della QoL correlata alla salute in quasi tutte le sottoscale.</p> <p>Bibliografia</p> <ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="448 399 1753 574">1. Andela CD, Niemeijer ND, Scharloo M, et al. Towards a better quality of life (QoL) for patients with pituitary diseases: results from a focus group study exploring QoL. Pituitary 2015, 18: 86-100. DOI: 10.1007/s11102-014-0561-1.<li data-bbox="448 606 1753 782">2. van der Klaauw AA, Kars M, Biermasz NR, et al. Disease-specific impairments in quality of life during long-term follow-up of patients with different pituitary adenomas. Clin Endocrinol 2008, 69: 775-84. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03288.x.	
--	--	--

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none">○ Favorisce il confronto○ Probabilmente favorisce il confronto○ Non favorisce né il confronto né il trattamento○ Probabilmente favorisce il trattamento● Favorisce il trattamento○ Varia○ Non so	<p>Nel confronto Cabergolina rispetto alla Bromocriptina:</p> <ul style="list-style-type: none">● effetti desiderabili: a favore della cabergolina (qualità da bassa a molto bassa);● effetti indesiderabili: a sfavore della bromocriptina (qualità delle prove da bassa a molto bassa). <p>Nel confronto Cabergolina rispetto a nessun trattamento:</p> <ul style="list-style-type: none">● effetti indesiderabili (fratture osteoporotiche vertebrali): a sfavore di “nessun trattamento” (certezza delle prove molto bassa).	<p>Accordo del <i>panel</i>: a favore della cabergolina;</p> <p>Consenso al 100%</p>

Risorse necessarie

Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none">○ Costi molto elevati○ Costi moderati○ Costi e risparmi irrilevanti○ Risparmi moderati○ Risparmi elevati○ Varia○ Non so	<p>Si veda <i>report</i> di valutazione economica (appendice 9)</p> <p>Nel confronto cabergolina vs bromocriptina: costi irrilevanti (6/6 presenti in accordo)</p> <p>Nel confronto cabergolina vs terapia chirurgica: costi moderati (6/6 presenti in accordo)</p>	

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie

Qual'è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none">○ Molto bassa○ Bassa● Moderata○ Alta○ Nessuno studio incluso	Le prove disponibili in letteratura relative alle modalità di erogazione delle terapie oggetto di analisi, soprattutto nel contesto italiano, sono scarse. Di conseguenza, nella presente analisi è stato fatto ricorso a una <i>survey</i> , che ha visto coinvolti un <i>pool</i> di clinici al fine di rendere disponibile un primo riferimento in termini di spesa associata alla realizzazione degli interventi qui trattati.	Qualità delle prove: moderata (accordo 6/6 presenti)

Costo efficacia

L'analisi di costo-efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none">○ Favorisce il confronto○ Probabilmente favorisce il confronto○ Non favorisce né il confronto né il trattamento○ Probabilmente favorisce il trattamento○ Favorisce il trattamento○ Varia○ Non so	<p>Si veda <i>report</i> di valutazione economica (appendice 9)</p> <p>Nel confronto cabergolina vs bromocriptina: Favorisce la cabergolina (accordo 6/6 dei presenti)</p> <p>Nel confronto cabergolina vs chirurgia: Probabilmente favorisce la chirurgia (accordo 7/7 presenti)</p>	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none">○ Riduce l'equità○ Probabilmente riduce l'equità● Probabilmente nessun impatto○ Probabilmente migliora l'equità○ Migliora l'equità○ Varia○ Non so	<p>La ricerca bibliografica ha identificato, dopo l'eliminazione dei duplicati, 728 <i>record</i>. Dallo <i>screening</i> di titolo e <i>abstract</i> sono stati selezionati 43 articoli eleggibili in <i>full-text</i>. Al termine del processo di selezione per la dimensione dell'equità sono stati inclusi tre studi, di cui due condotti in paesi a basso reddito (Kann et al. 2010, Kruljac et al. 2015, van der Meulen et al. 2021).</p> <p>Kann et al. 2010: 124 pazienti con iperprolattinemia e prolattinoma, 62 di provenienza dalla Siria e 62 dalla Germania. Lo studio si concentrava su due aspetti:</p> <ul style="list-style-type: none">c. ambiente culturale specifico: differenze relative alla valutazione, segnalazione e accettazione dei sintomi clinici relativi alla funzione sessuale e riproduttiva tra una popolazione di un paese occidentale, industrializzato e una società orientale più tradizionale;d. differenze nei sistemi sanitari e assicurativi. <p>Risultati. In Siria, tutti i 14 pazienti tipici con prolattinoma e anche tutti i pazienti con iperprolattinemia</p>	<p>Accordo del <i>panel</i>: 100%</p> <p>Il <i>panel</i> ritiene che l'intervento possa avere un impatto sull'equità trascurabile nel caso della popolazione assistita dal SSN e più importante nelle popolazioni senza assistenza sanitaria nazionale, per cui il</p>

	<p>sono stati trattati con bromocriptina per via orale. In Germania, 15 su 20 pazienti con prolattinoma tipico erano trattati solo con terapia dopaminergica orale, in un caso in aggiunta alla chirurgia. I restanti quattro pazienti tedeschi erano trattati principalmente con la chirurgia, in un caso combinata con l'irradiazione. In un solo paziente con adenoma ormonale inattivo è stata prescritta una terapia con agonisti della dopamina. La prescrizione esclusiva di bromocriptina in Siria può essere associata a risorse limitate e alla sicurezza del farmaco in caso di gravidanza. La terapia orale con bromocriptina era stata eseguita in Siria anche come trattamento sintomatico nei casi in cui era indicato l'intervento neurochirurgico a causa di adenomi ormonali inattivi e altri processi che causano iperprolattinemia aspecifica, ma non poteva essere eseguito poiché i pazienti non potevano pagarlo (il costo deve essere coperto dal paziente: per la terapia chirurgica circa 4000 €, reddito mensile circa 100 €).</p> <p>Kruljac et al. 2015. Nei paesi a basso reddito, i prolattinomi sono difficili da gestire con i soli agonisti della dopamina (DA) a causa dei costi e del profilo degli effetti collaterali di questi farmaci. Lo studio includeva 78 pazienti croati, 38 con micro-prolattinomi trattati con DA e 40 con macro-prolattinomi trattati con adenomectomia microchirurgica o endoscopica e DA adiuvante. Lo studio confrontava l'efficacia dei DA nei micro-prolattinomi, e nei macro-prolattinomi sia come trattamento di prima linea che come terapia adiuvante per i residui trattati chirurgicamente.</p>	<p>costo del farmaco è a carico del paziente.</p>
--	---	---

Risultati. La remissione chirurgica era raggiunta in 9 pazienti (23%). La massa tumorale post-chirurgica era ridotta del 50% (34-68). Le dimensioni residue del macro-prolattinoma erano maggiori di quelle del micro-prolattinoma prima del trattamento (10 mm contro 4 mm, $p < 0.001$). Entrambi i gruppi ricevevano dosi simili di DA. La remissione a lungo termine si è verificata nel 68% dei microprolattinomi e nel 43% dei macro-prolattinomi ($p = 0.102$). I livelli di prolattina all'ultimo controllo erano simili in entrambi i gruppi (23.1 contro 32.9 ng/mL, $p = 0.347$). Secondo gli autori, la chirurgia è raccomandata in casi selezionati, ma dovrebbe essere considerata come alternativa alla terapia medica quando i costi dei DA ne limitano l'uso. Quando la chirurgia viene eseguita in centri specializzati, la normoprolattinemia viene raggiunta nel 67-88% dei casi. Questi risultati sono paragonabili ai tassi di remissione con i DA.

van der Meulen et al. 2021. Studio trasversale in 116 pazienti con prolattinoma seguiti presso un centro olandese: micro-prolattinoma e nessun trattamento o solo farmaci (N = 47); micro-prolattinoma sottoposto a chirurgia e/o radioterapia (N = 6); macro-prolattinoma e nessun trattamento o solo farmaci (N = 37); macro-prolattinoma sottoposto a chirurgia e/o radioterapia (N = 21). I pazienti completavano 4 questionari validati per la valutazione sull'utilizzo dell'assistenza sanitaria e dei costi nei 12 mesi precedenti (*Medical Consumption Questionnaire*), il fastidio causato dalla malattia e i bisogni ad essa correlati (*Leiden Bother and Needs Questionnaire Pituitary*), la HRQoL (*Short Form-36*) e lo stato di

salute auto-riferito (EuroQol 5D).

Risultati. Per l'utilizzo delle cure sanitarie da parte dei pazienti con prolattinoma, lo studio mostra che nell'anno precedente il medico di medicina generale era stato consultato da 44 pazienti (37.9%) e da 19 (40.4%) di quelli con micro-prolattinoma in terapia medica. L'endocrinologo era lo specialista consultato più frequentemente (n = 100, 86.2%), mentre altri specialisti erano consultati meno frequentemente.

Inoltre, nell'anno precedente, 12 pazienti (10.3%) erano arrivati almeno una volta in pronto soccorso. I farmaci specifici per l'ipofisi costituiscono la spesa principale: pazienti con macro-prolattinoma trattato chirurgicamente (2506,00 €), pazienti con micro-prolattinoma trattato chirurgicamente (20,00 €), pazienti con micro-prolattinoma trattato farmacologicamente (552,00 €) e pazienti con macro-prolattinoma trattato farmacologicamente (764,00 €). Infine, i determinanti che portavano a un maggiore utilizzo dell'assistenza sanitaria e ad aumento dei costi erano la maggior gravità e durata della malattia e la necessità di supporto (*Leiden Bother and Needs Questionnaire Pituitary*), la minore qualità della vita (HRQoL) e la persistenza di prolattinemia elevata.

Bibliografia

1. Kann PH, Juratli N, Kabalan Y. Prolactinoma and hyperprolactinaemia: A transcultural comparative study between Germany as a western, liberal, industrialised country and Syria as an oriental society

	<p>with a strong Islamic tradition. <i>Gynecol Endocrinol</i> 2010, 26: 749-54. DOI: 10.3109/09513590.2010.487600.</p> <p>2. Kruljac I, Kirigin LS, Strinovic M, et al. Treatment of prolactinomas in low-income countries. <i>Int J Endocrinol</i> 2015, 2015: 697065. DOI: 10.1155/2015/697065.</p> <p>3. van der Meulen M, Zamanipoor Najafabadi AH, Lobatto DJ, et al. Healthcare utilization and costs among prolactinoma patients: a cross-sectional study and analysis of determinants. <i>Pituitary</i> 2021, 24: 79-95. DOI: 10.1007/s11102-020-01089-1.</p>	
--	---	--

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali *stakeholders*?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none">○ No○ Probabilmente no○ Probabilmente sì● Sì○ Varia○ Non so	<p>La ricerca bibliografica ha portato all'identificazione, dopo l'eliminazione dei duplicati, di 728 <i>record</i>. Dallo <i>screening</i> di titolo e <i>abstract</i> sono stati selezionati 43 articoli eleggibili in <i>full-text</i>. Al termine del processo di selezione sono stati inclusi 5 articoli. Inoltre, è stato reperito uno studio attraverso una ricerca aggiuntiva manuale (Pereira 2020).</p> <p>Andela et al. 2016: studio di validazione del questionario "Leiden <i>Bother and Needs Questionnaire for patients with pituitary disease</i>" (LBNQ-Pituitary). Lo studio includeva 337 pazienti, di cui 92 con prolattinoma (26 sottoposti a chirurgia, 10 a radioterapia, 61 a trattamento farmacologico). Il questionario (scala Likert 0 – 4) era strutturato in tre parti:</p> <ul style="list-style-type: none">A. presenza di un determinato disturbo (sì/no);B. grado di fastidio causato dalla malattia;C. importanza che i pazienti attribuiscono al supporto del proprio medico.	<p>Accordo del panel: accettata dai pazienti; Consenso al 100%</p>

	<p>Risultati. Tra i disturbi riportati, l'affaticamento era menzionato da 63 pazienti (17%) e, di questi, il 25% riferiva di aver bisogno di sostegno.</p> <p>Andela et al. 2019: lo scopo era chiarire l'impatto della malattia ipofisaria sulla vita del <i>partner</i> di una persona con malattia ipofisaria (malattia di Cushing, adenoma non funzionante, acromegalia, prolattinoma). Sono stati quindi identificati quattro <i>focus group</i>.</p> <p>Risultati. Rispetto ai temi del questionario, i <i>partner</i> riportavano:</p> <ul style="list-style-type: none">• preoccupazioni sullo stato di salute attuale del <i>partner</i> malato legate alla malattia ipofisaria;• dubbi sull'efficacia dei farmaci;• incertezza nell'accogliere/incoraggiare il <i>partner</i> malato;• adattamento ai bisogni del <i>partner</i> malato;• modifica dei comportamenti con maggiore senso di responsabilità;• difficoltà quando le strategie di <i>coping</i> non corrispondevano a quelle del <i>partner</i> malato. <p>Inoltre, le preoccupazioni e le prospettive dei <i>partner</i> riguardano gli stessi ambiti delle persone affette da prolattinoma (problemi di relazione, problemi sociali e bisogni di cura insoddisfatti), sottolineando l'importanza di prestare attenzione non solo al benessere psico-sociale delle persone con malattia ipofisaria ma anche ai loro <i>partner</i>.</p>	
--	--	--

Honegger et al. 2020. Revisione della letteratura sul ruolo della chirurgia nel trattamento dei prolattinomi, partendo dal presupposto che sia diventato un'indicazione accettata il desiderio del paziente di avere una possibilità di cura con chirurgia trans-sfenoidale (TSS) invece di un trattamento a lungo termine con DA. Dalla letteratura e sulla base di esperienze personali emerge che l'indicazione classica per la TSS è la resistenza o l'intolleranza ai farmaci DA. Se entrambe le opzioni non fossero sufficientemente efficaci, si dovrebbe considerare la radioterapia frazionata o la radiocirurgia. La preferenza espressa dal paziente era il trattamento chirurgico. Il desiderio del paziente informato è diventato un'importante indicazione per la TSS di prima linea nei pazienti con prolattinoma.

Lobatto et al. 2019 hanno condotto uno studio longitudinale prospettico di coorte su 103 pazienti operati per tumore ipofisario, di cui 16 con prolattinoma. Gli esiti erano classificati secondo la *Value Based Health Care* e includevano la sopravvivenza, il grado di resezione, la remissione endocrina, l'esito visivo (compreso il funzionamento auto-percepito), il recupero della funzione ipofisaria, il peso della malattia e la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) a 6 mesi (*Tier 1*); il tempo di recupero del carico della malattia, HRQoL, funzione visiva (*Tier 2*); ipopituitarismo permanente e sostituzione ormonale (*Tier 3*).

Risultati. In generale per tutti i tumori considerati, il peso della malattia e l'HRQoL erano migliorati nel 36-45% dei casi a 6 mesi; tuttavia, c'erano differenze significative tra i tipi di tumore. Al *Tier 2* il peso della malattia, l'HRQoL e il funzionamento visivo sono migliorati entro 6 settimane dopo l'intervento; tuttavia, il recupero variava

	<p>ampiamente tra i tipi di tumore (più veloce nei pazienti con prolattinoma e adenoma non funzionante). Per quanto riguarda il <i>Tier 3</i>, 52 pazienti (50%) avevano ipopituitarismo persistente (umorale e indotto dal trattamento). Al <i>Tier 1</i> in merito al peso della malattia, misurato con il <i>Leiden Bother and Needs Questionnaire</i>, l'81.3% del gruppo prolattinomi mostrava miglioramento, il 18.8% nessun cambiamento. Per quanto riguarda la qualità della vita alla SF-36 nei pazienti con prolattinoma, per la parte di salute mentale il 56.3% mostrava miglioramento, il 37.5% nessun cambiamento e un paziente riduzione; per la parte di salute fisica il 37.5 % presentava miglioramento, il 56.3% nessun cambiamento e 1 paziente riduzione (solo per intervento chirurgico).</p> <p>Pereira 2020. Lo studio valutava l'insoddisfazione corporea e l'immagine distorta di sé in 80 donne con prolattinoma (macro-prolattinoma n = 27; micro-prolattinoma n = 53). Il trattamento con agonisti della dopamina era somministrato al 93.3% di donne con livelli normali di prolattina e al 71.4% di donne con valori elevati. Le pazienti rispondevano a due questionari:</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Body Shape Questionnaire (BSQ)</i> valuta il livello di insoddisfazione corporea con 34 domande le cui risposte sono misurate su una scala Likert (1 = mai; 2 = raramente; 3 = a volte; 4 = spesso; 5 = molto spesso; 6 = sempre);• <i>Stunkard Figure Rating Scale (FRS)</i> consiste di nove immagini di <i>silhouette</i> (dalla più magra punteggio = 1 alla più obesa punteggio = 9), rispetto alle quali le donne dovevano indicare con quale si identificavano al momento dell'ingresso nello studio e quale desideravano avere.	
--	---	--

Risultati. Secondo la FRS, l'86.6% delle pazienti con livelli normali di prolattina e l'80% di quelle con livelli elevati erano insoddisfatte del loro corpo ($p = 0.3081$). Un'immagine corporea distorta è stata trovata nel 73.3% del gruppo con valori normali di prolattina e nel 77.1% del gruppo con livelli elevati ($p = 0.4505$). In entrambi i gruppi, una piccola maggioranza di pazienti sottostimava le proprie dimensioni corporee: 53.3% nel gruppo con livelli di prolattina normale contro il 51.4% nel gruppo con livelli elevati. I risultati della BSQ mostravano che il 75.6% nel gruppo con livelli di prolattina normale contro il 60% del gruppo con livelli elevati aveva un'insoddisfazione corporea lieve o nulla. Non sono state trovate differenze statisticamente significative tra i dati FRS e BSQ nei pazienti trattati con cabergolina e bromocriptina.

Webster et al. 1993. Lo studio includeva 162 donne, di cui 100 con prolattinoma trattate con cabergolina a lungo termine, e valutava l'incidenza di eventi avversi severi e l'abbandono del trattamento. Dieci pazienti (6%) avevano sintomi severi, che comprendevano debolezza, affaticamento, vertigini, cefalea, sensazione di soffocamento dopo i pasti, parestesie lombari, respiro corto, alopecia, irritazione del cuoio capelluto, nausea e costipazione. Cinque pazienti (3%) hanno abbandonato il trattamento con cabergolina, quattro con sintomi severi e una con sintomi moderati.

Bibliografia

1. Andela CD, Scharloo M, Ramondt S, et al. The development and validation of the Leiden Bother and Needs Questionnaire for patients with pituitary disease: the LBNQ-Pituitary. *Pituitary* 2016, 19: 293-302. [DOI: 10.1007/s11102-016-0707-4](https://doi.org/10.1007/s11102-016-0707-4).
2. Andela CD, Tiemensma J, Kaptein AA, et al. The partner's perspective of the impact of pituitary disease: Looking beyond the patient. *J Health Psychol* 2019, 24: 1687-97. [DOI: 10.1177/1359105317695427](https://doi.org/10.1177/1359105317695427).
3. Honegger J, Nasi-Kordhishti I, Aboutaha N, Giese S. Surgery for prolactinomas: a better choice? *Pituitary* 2020, 23: 45–51. [DOI: 10.1007/s11102-019-01016-z](https://doi.org/10.1007/s11102-019-01016-z).
4. Lobatto DJ, Zamanipoor Najafabadi AH, de Vries F, et al. Toward Value Based Health Care in pituitary surgery: application of a comprehensive outcome set in perioperative care. *Eur J Endocrinol* 2019, 181: 375-87. [DOI: 10.1530/EJE-19-0344](https://doi.org/10.1530/EJE-19-0344).
5. Pereira HS, Naliato EC, Moraes AB, et al. Body self-image disturbances in women with prolactinoma. *Braz J Psychiatry* 2020, 42: 33-39. [DOI: 10.1590/1516-4446-2018-0325](https://doi.org/10.1590/1516-4446-2018-0325).
6. Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. The efficacy and tolerability of long-term cabergoline therapy in hyperprolactinaemic disorders: An open, uncontrolled, multicentre study. *Clin Endocrinol* 1993, 39: 323-9. [DOI: 10.1111/j.1365-2265.1993.tb02372.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1993.tb02372.x).

Fattibilità		
È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ● Sì ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca bibliografica per valori, equità, accettabilità e fattibilità ha identificato, dopo l'eliminazione dei duplicati, <i>728 record</i>. Dallo <i>screening</i> di titolo e <i>abstract</i> sono stati selezionati 43 articoli eleggibili in <i>full-text</i>.</p> <p>Al termine del processo di selezione non è stato incluso alcuno studio che facesse riferimento alla Cabergolina in relazione alla Bromocriptina o rispetto a nessun trattamento.</p> <p>Al termine del processo di selezione è stato incluso uno studio (Casanueva et al. 2017).</p> <p>Casanueva et al. 2017. In questo <i>report</i> la <i>Pituitary Society</i>, società internazionale multicentrica, ha formulato i criteri per lo sviluppo dei <i>Pituitary Tumors Centers of Excellence (PTCOE)</i>, con l'obiettivo di fornire <i>standard</i> di qualità ai centri che trattano i tumori ipofisari. L'obiettivo principale dei centri dovrebbe essere il raggiungimento dell'eccellenza nella chirurgia ipofisaria con obiettivi specifici (trattare sindromi ipersecretive ipofisarie, eliminare, ridurre o controllare la massa tumorale e altro). A tale scopo i requisiti richiesti sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● requisiti di base per il neurochirurgo che utilizza procedure trans-sfenoidali: tirocinio di formazione in neurochirurgia presso un centro accreditato, borsa/specializzazione (12-15 mesi) in un'unità di chirurgia 	<p>Consenso al 100%</p> <p>Accordo: pur essendo le prove disponibili molto scarse, il <i>panel</i> ritiene fattibile l'intervento</p>

	<p>ipofisaria attiva e di alto livello o formazione approfondita in chirurgia ipofisaria e gestione dei pazienti ipofisari presso un centro ipofisario affermato;</p> <ul style="list-style-type: none">• presenza di un neurochirurgo ipofisario specializzato nel trattamento dei tumori ipofisari;• organizzazione di un centro neurochirurgico;• esperienza dell'endocrinologo;• presenza di unità di supporto (neuroradiologia, neuropatologia, compresa la diagnosi molecolare, neuro-oncologia, neuro-oftalmologia, infermieristica clinica e di ricerca specializzata). <p>Tutte queste diverse specialità che lavorano in un <i>team</i> con neurochirurghi e neuroendocrinologi esperti formano il nucleo di un PTCOE. L'architettura interna dell'unità e le strutture dovrebbero consentire un intenso funzionamento collaborativo e inter-disciplinare. In alcuni sistemi sanitari nazionali ci sono centri endocrini regionali di alta qualità che possono interagire con un PTCOE.</p> <p>Bibliografia</p> <ol style="list-style-type: none">1. Casanueva FP, Barkan AL, Loeffler JS, et al. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. <i>Pituitary</i> 2017, 20: 489-98. DOI: 10.1007/s11102-017-0838-2.	
--	---	--

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PRIORITÀ DEL PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non lo so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Variano	Non lo so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Variano	Non lo so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			

	GIUDIZI						
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né l'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né il trattamento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non lo so

	GIUDIZI						
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non lo so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non lo so

9. APPENDICI DELLA LG

Appendice 1 – Quesito clinico e criteri di inclusione

QUESITO CLINICO: Qual è il trattamento più efficace e sicuro degli adenomi ipofisari PRL-secernenti?

Popolazione: soggetti adulti ambosessi, età ≥ 18 anni (escluse donne in gravidanza) con diagnosi di adenoma ipofisario PRL-secernente (esclusi adenomi misti e forme familiari/genetiche).

Intervento: terapia dopaminergica cronica con Cabergolina (basse o alte dosi).

Confronto:

1. Altre terapie farmacologiche (Bromocriptina-Metergolina)
2. Neurochirurgia
3. Terapia Radiante (frazionata o radiochirurgia)
4. Temozolomide
5. Nessun intervento (osservazione).

Esiti

1. Risoluzione definitiva del problema con possibilità di sospendere il trattamento
2. Riduzione o scomparsa del tumore, con miglioramento dei sintomi e segni locali
3. Normalizzazione/riduzione della prolattinemia
4. Resistenza/scappamento al trattamento
5. Riduzione o scomparsa dell'ipogonadismo e delle sue complicanze; recupero della funzione ipotalamo-ipofisaria e delle sue complicanze (ipotiroidismo, iposurrenalismo, diabete insipido)
6. Complicanze dei trattamenti
7. Qualità della vita.

Tipo di studi. Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati e osservazionali. Se non disponibili, sono stati ricercati studi randomizzati controllati e studi osservazionali. In caso di più revisioni rilevanti per lo stesso quesito clinico, è stata selezionata la revisione con qualità metodologica più alta sulla base dei risultati della valutazione condotta con la *checklist* AMSTAR 2.

Sono stati considerati sottogruppi di pazienti affetti da macro-prolattinoma, micro-prolattinoma e prolattinoma gigante.

Appendice 2 - Strategia di ricerca

Database: CENTRAL

Data della ricerca: issue 1, 2021

- #1 MeSH descriptor: [Prolactinoma] explode all trees
- #2 Prolactinoma*
- #3 Microprolactinoma*
- #4 Macroprolactinoma*
- #5 MeSH descriptor
- #7 Prolactin near/2 secreting
- #8 PRL near/2 secreting
- #9 prolactin*:ti
- #10 {OR #1-#9}
- #11 MeSH descriptor: [Dopamine Agonists] this term only
- #12 dopamin* NEXT agonist*
- #13 cabergolin*
- #14 #11 OR #12 OR #13
- #15 #10 AND #14 in Trials

Database: Ovid MEDLINE(R)

Data della ricerca: 1946 fino a 7 gennaio 2021

- 1. Prolactinoma/
- 2. Prolactinoma*.mp.
- 3. Micro?prolactinoma*.mp.
- 4. Macro?prolactinoma*.mp.
- 5. (prolactin* adj3 (adenoma* or carcinoma* or tumor*)).tw.
- 6. Lactotroph.mp. or Lactotrophs/

7. PRL.ti.
8. (PRL secreting adj3 (adenoma* or carcinoma* or tumor*)).tw.
9. prolactin*.ti.
10. Dopamine Agonists/
11. dopamin* agonist*.ti.
12. cabergolin*.mp. or Cabergoline/
13. 10 or 11 or 12
14. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9
15. 13 and 14

Database: Embase

Data alla ricerca: 1974 fino a 7 gennaio 2021

1. Prolactinoma/
2. Prolactinoma*.mp.
3. Micro?prolactinoma*.mp.
4. Macro?prolactinoma*.mp.
5. prolactin*.ti.
6. Lactotroph.mp. or prolactin secreting cell/
7. PRL.ti.
8. (PRL secreting adj3 (adenoma* or carcinoma* or tumor*)).tw.
9. (Prolactin* adj3 (adenoma* or carcinoma* or tumor*)).tw.
10. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 9
11. Dopamine Agonists/
12. dopamin* agonist*.ti.
13. cabergolin*.mp. or Cabergoline/
14. 11 or 12 or 13
15. 10 and 14

16. limit 15 to human

Database: Web of Science

8 #7 AND #6

Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years

7 TOPIC: (cabergolin*)

Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years

6 #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1

Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years

5 TOPIC: (Macro-prolactinoma*)

Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years

4 TOPIC: (Macroprolactinoma*)

Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years

3 TOPIC: (Micro-prolactinoma*)

Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years

2 TOPIC: (Microprolactinoma*)

Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years

1 TOPIC: (Prolactinoma*)

Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years

Database: CINAHL EBSCO HOST

Data della ricerca: 1974 fino a 7 gennaio 2021

S 1 (MH "Prolactinoma") OR "Prolactinoma"

S 2 TI Prolactinoma* OR AB Prolactinoma* OR TX Micro-prolactinoma* OR TX Microprolactinoma* OR
TX Macro-prolactinoma* OR TX Macroprolactinoma*

S 3 TX (prolactin* N3 (adenoma* OR carcinoma* OR tumor*))

S 4 TX PRL N5 (adenoma* OR carcinoma* OR tumor*))

S 5 S1 OR S2 OR S3 OR S4

S 6 (MH "Dopamine Agonists")

S 7 TX Cabergolin*

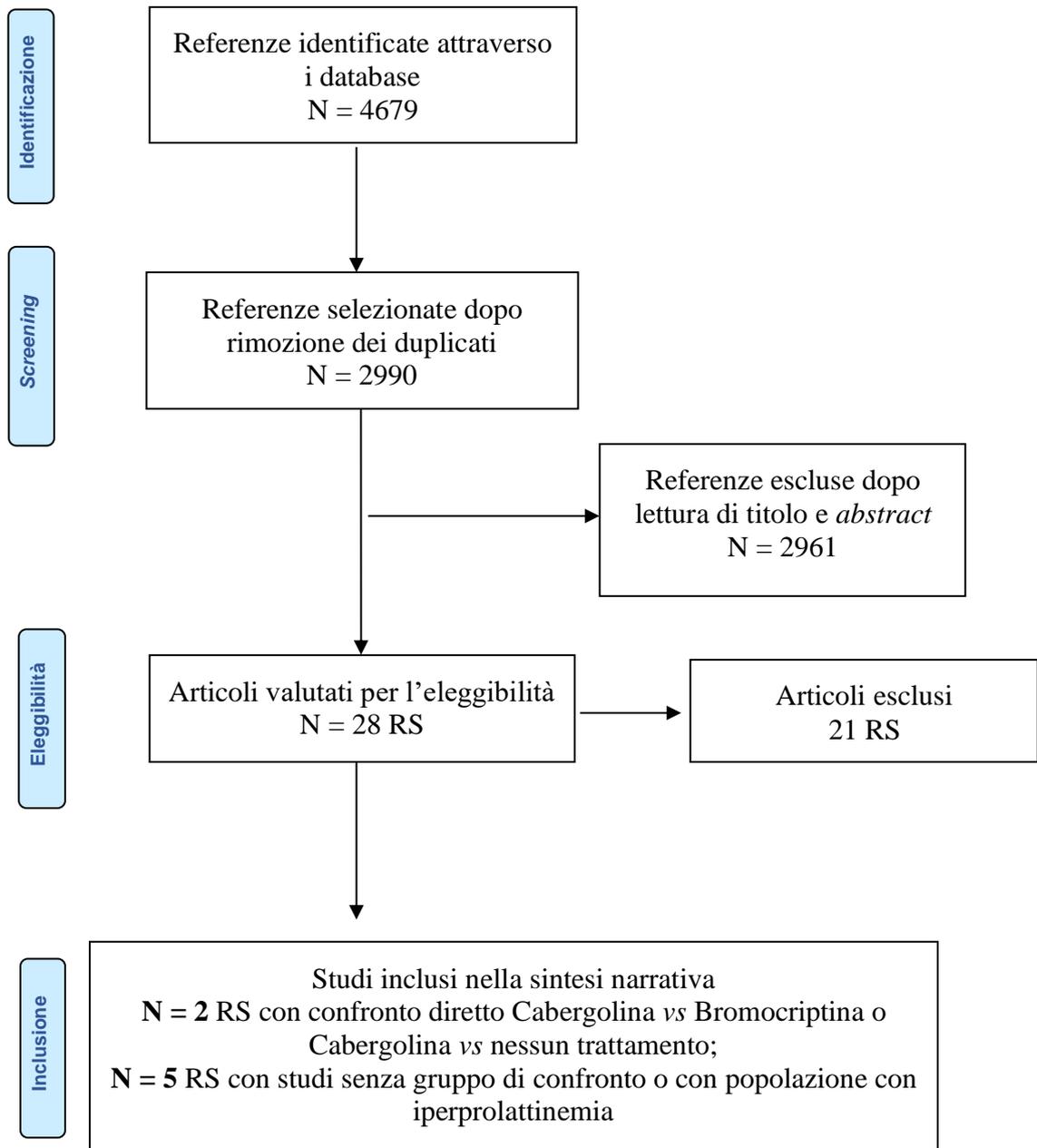
S 8 TI dopamin* agonist*

S 9 S6 OR S7 OR S9

S 10 S5 AND S10

Appendice 3 – Processo di selezione degli studi

Figura 1. Processo di selezione degli studi inclusi



Appendice 4. Studi esclusi

Riferimento bibliografico	Motivi di esclusione
Alamolhoda S, Mirabi P. Treatment of hyperprolactinemia: Metaanalysis. Iran J Reprod Med 2013, 11: 37-8.	<i>Abstract</i> di convegno
Byberg S, Futtrup J, Andreassen M, Krogh J. Metabolic effects of dopamine agonists in patients with prolactinomas: a systematic review and meta-analysis. Endocr Connect 2019, 8: 1395-404 .	RS effetti della terapia dopaminergica sul metabolismo
Caputo C, Prior D, Inder WJ. The need for annual echocardiography to detect cabergoline-associated valvulopathy in patients with prolactinoma: a systematic review and additional clinical data. Lancet Diabetes Endocrinol 2015, 3: 906-13.	Stessi studi inclusi in Stiles 2019 (DOI: 10.1210/jc.2018-01071)
Carija R, Tudor M, Vucina D. Effect of the preoperative use of dopamine agonists in the postoperative course of prolactinomas: a systematic review. Endocr Practice 2014, 20: 70-4.	RS altri esiti
Chibber A, Barbeau W, Bortolato M, Jeon N. Impulse control disorders associated with dopamine agonists in patients with prolactinomas: A literature review. Pharmacoepidemiol Drug Safety 2019, 28: 346-7.	<i>Abstract</i> di convegno
De Vecchis R, Ciccarelli A, Esposito C, et al. Cabergoline-related risk of heart valve disease: A systematic review and meta-analysis from 11 observational studies. Eur J Heart Failure 2012, 11 suppl 1: S154.	<i>Abstract</i> di convegno
Dekkers OM, Lagro J, Burman P, et al. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol	Studi inclusi in Zamanipoor Najafabadi 2020 (DOI: 10.1210/clinem/dgz144)

Metabolism 2010, 95: 43-51.	
Gomes-Porras M, Cardenas-Salas J, Alvarez-Escola C. Somatostatin analogs in clinical practice: A review. Int J Molecular Sciences 2020, 21: 1682.	Intervento farmacologico non incluso nei criteri di inclusione
Hu J, Zheng X, Zhang W, Yang H. Current drug withdrawal strategy in prolactinoma patients treated with cabergoline: a systematic review and meta-analysis. Pituitary 2015, 18: 745-51.	Include gli stessi studi di Zamanipoor Najafabadi 2020 (DOI: 10.1210/clinem/dgz144)
Ioachimescu AG, Fleseriu M, Hoffman AR, et al. Psychological effects of dopamine agonist treatment in patients with hyperprolactinemia and prolactin-secreting adenomas. Eur J Endocrinol 2019, 180: 31-40.	Non è una RS
Labad J, Montalvo I, Gonzalez-Rodriguez A, et al. Pharmacological treatment strategies for lowering prolactin in people with a psychotic disorder and hyperprolactinaemia: A systematic review and meta-analysis. Schizophr Res 2020, 222: 88-96.	RS su popolazione di pz psichiatrici con iperprolattinemia
Ma Q, Su J, Li Y, et al. The chance of permanent cure for micro- and macroprolactinomas, medication or surgery? A systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol 2018, 9: 636.	Studi inclusi in Zamanipoor Najafabadi 2020, più recente (DOI: 10.1210/clinem/dgz144)
Pekic S, Medic Stojanoska M, Popovic V. Hyperprolactinemia/Prolactinomas in the Postmenopausal Period: Challenges in Diagnosis and Management. Neuroendocrinology 2019, 109: 28-33.	Non è una RS
Raverot G, Burman P, McCormack A, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. Eur J Endocrinol 2018, 178: G1-G24.	Non è una RS

Van den Broek MFM, van Nesselrooij BPM, Verrijn Stuart AA, et al. Clinical relevance of genetic analysis in patients with pituitary adenomas: a systematic review. <i>Front Endocrinol</i> 2019, 10: 837 .	Obiettivo non incluso nei criteri di inclusione
Xia MY, Lou XH, Lin SJ, Wu ZB. Optimal timing of dopamine agonist withdrawal in patients with hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. <i>Endocrine</i> 2018, 59: 50-61 .	RS sull'interruzione della terapia dopaminergica
Zhang D, Heaney AP. Aggressive Prolactin-Secreting Pituitary Adenomas and Carcinomas. <i>Contemp Endocrinol</i> 2019: 219-36 .	Obiettivo non incluso nei criteri di inclusione
Triantafilo N, Castro-Gutierrez V, Rada G. Cabergoline or bromocriptine for prolactinoma? Cabergolina o bromocriptina para el prolactinoma? <i>Medwave</i> 2016, 16 suppl 3: e6545 .	Popolazione particolare: donne con iperprolattinemia in seguito a inseminazione intrauterina
Wang A, et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. <i>Syst Rev</i> 2012, 1: 33 .	Popolazione con iperprolattinemia mista e considera solo esiti di efficacia

Appendice 5 – Valutazione della qualità metodologica delle revisioni incluse (checklist AMSTAR 2)

Studio	Item																Giudizio globale
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Almalki 2017	no	no	no	Prob. sì	no	no	no	sì	no	no	No MA	No MA	no	no	no	sì	Criticamente bassa
Carijia 2012	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	No MA	No MA	no	no	no	no	Criticamente bassa
D'Sylva 2015	sì	no	sì	si	sì	sì	no	sì	Prob. sì	no	sì	no	sì	no	no	sì	Criticamente bassa
dos Santos Nunes 2011	sì	no	sì	PY	sì	sì	no	sì	no	no	sì	no	no	no	no	sì	Criticamente bassa
Huang 2018	sì	no	sì	si	sì	sì	no	sì	no	no	No MA	No MA	sì	no	no	sì	Criticamente bassa
Stiles 2019	sì	Prob. si	no	no	no	sì	no	Prob. sì	Prob. sì	N	sì	N	sì	no	no	sì	Criticamente bassa
Zamanipoor Najafabadi 2020	no	no	no	sì	sì	sì	N	sì	no	no	sì	sì	sì	no	no	sì	Criticamente bassa

AMSTAR checklist (Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: strumento per la valutazione critica di revisioni sistematiche di trial randomizzati e/o di studi non randomizzati sull'efficacia degli interventi sanitari. Evidence [2020, 12: e1000206](#). Versione italiana a cura della Fondazione GIMBE).

1. I quesiti di ricerca e i criteri di inclusione della revisione comprendono gli elementi del PICO?
2. La revisione sistematica dichiara esplicitamente che i metodi sono stati definiti prima della sua conduzione, motivando tutte le violazioni significative del protocollo?
3. Gli autori motivano la scelta del disegno degli studi inclusi nella revisione?
4. Gli autori hanno effettuato una ricerca sistematica della letteratura?
5. La selezione degli studi è stata effettuata da almeno due autori in maniera indipendente?
6. L'estrazione dei dati è stata effettuata da almeno due autori in maniera indipendente?
7. Gli autori forniscono l'elenco degli studi esclusi giustificando le motivazioni?
8. Gli autori descrivono con sufficiente livello di dettaglio gli studi inclusi?
9. Gli autori hanno utilizzato un metodo adeguato per analizzare il rischio di *bias* dei singoli studi inclusi nella revisione?
10. Gli autori riportano le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione?
11. Se è stata condotta una meta-analisi (MA), gli autori hanno utilizzato metodi appropriati per la combinazione statistica dei risultati?
12. Se è stata condotta una meta-analisi, gli autori analizzano il potenziale impatto del rischio di *bias* dei singoli studi nei risultati della meta-analisi o nelle altre sintesi delle evidenze?
13. Gli autori tengono in considerazione il rischio di bias nei singoli studi quando interpretano/discutono i risultati della revisione?
14. Gli autori spiegano e discutono in maniera soddisfacente ogni eterogeneità osservata nei risultati della revisione?
15. Se è stata effettuata una meta-analisi, gli autori hanno esplorato adeguatamente il bias di pubblicazione e discusso il potenziale impatto sui risultati della

revisione?

16. Gli autori hanno riportato ogni fonte potenziale di conflitto di interessi, includendo anche eventuali finanziamenti ricevuti per condurre la revisione?

Appendice 6. Sintesi delle caratteristiche delle revisioni sistematiche individuate

Studio	Tipo di studi inclusi	Popolazione	Interventi considerati	Esiti considerati
Revisioni sistematiche che includono studi con confronto diretto				
Dos Santos 2012 Data della ricerca: marzo 2009	4 RCT (n = 743)	Iperprolattinemia, micro- o macro- adenoma <i>Range</i> di età: 18-48 anni.	Bromocriptina vs Cabergolina Il dosaggio di bromocriptina variava in un <i>range</i> di 5–10 mg/die e quello di cabergolina in un <i>range</i> di 0.5-2 mg/settimana.	Normalizzazione di PRL, galattorrea e amenorrea persistente, eventi avversi.
D'Sylva 2015 Data della ricerca: dicembre 2013	2 studi trasversali	Pazienti con iperprolattinemia da adenoma PRL-secernente (n = 32 uomini e 78 donne). Entrambi gli studi sono stati condotti in Italia. Età mediana: uomini 47.0 anni, donne 45.5 anni.	Cabergolina vs nessun trattamento	Rischio di fratture osteoporotiche

Studio	Tipo di studi inclusi	Popolazione	Interventi considerati	Esiti considerati
Revisioni sistematiche che includono studi senza confronto diretto o con popolazione di iperprolattinemia				
Almalki 2017 Data della ricerca: gennaio 2000- maggio 2017	42 Serie di casi	Adenoma ipofisario PRL-secernente resistente (23 casi) e carcinoma PRL-secernente (19 casi) non responsivi ai trattamenti <i>standard</i> . <i>Range</i> di età: tra 13 mesi e 78 anni. 27 maschi e 14 femmine (n. 1 NR).	Temozolomide come terapia di ultima istanza in una popolazione con prolattinoma aggressivo, o con adenoma ipofisario PRL-secernente resistente (23 studi) o carcinoma PRL-secernente (19 studi), non responsivi ai trattamenti <i>standard</i> . I pazienti reclutati erano già stati sottoposti ad altre terapie, manifestando però una progressione del tumore e una certa resistenza al trattamento con gli agonisti della dopamina e agli analoghi della somatostatina, alla radioterapia (inclusa la radioterapia frazionata o stereotassica), alla chirurgia trans-sfenoidale e al <i>debulking</i> dei carcinomi ipofisari, che hanno portato a una riduzione delle dimensioni del tumore, ma con effetto temporaneo a causa della ricrescita del tumore e all'aumento dei livelli di PRL.	Riduzione del volume del tumore. Normalizzazione dei livelli di prolattina.

Studio	Tipo di studi inclusi	Popolazione	Interventi considerati	Esiti considerati
Carija 2012 Data della ricerca: febbraio 2012	4 studi osservazionali (prospettici e retrospettivi).	Pazienti con prolattinoma (n = 157). Età > 30 anni.	Terapia medica dopaminergica (cabergolina o bromocriptina). Il periodo di trattamento era compreso in un <i>range</i> di 3 -15 mesi	Apoplessia del tumore ipofisario durante il trattamento.
Huang 2018 Data della ricerca: marzo 2016	10 articoli (9 serie di casi retrospettivi e prospettici, 1 studio NRCT).	Pazienti con diagnosi di prolattinoma gigante (tumore > 40 mm nel diametro massimo e livelli di PRL > 1000 ng/mL). 104 pazienti (77 uomini, 27 donne).	Bromocriptina (n = 55) e Cabergolina (n = 53). La dose iniziale di bromocriptina variava nel <i>range</i> 7.5-15 mg/die e la dose di cabergolina era compresa tra 1 e 1.5 mg/settimana. La durata media del trattamento era pari a 42.63 mesi (<i>range</i> 6-204 mesi, alla fine del <i>follow-up</i>).	Riduzione del volume del tumore. Normalizzazione dei livelli di PRL (≤ 25 ng/mL donne o ≤ 20 ng/mL uomini). Miglioramento del campo visivo
Stiles 2019 Data della ricerca: fino a gennaio 2017	12 Studi caso-controllo Casi (n = 836) pazienti con iperprolattinemia	Iperprolattinemia. <i>Range</i> di età: da 43 a 51 anni in entrambi i gruppi. I controlli erano persone senza una diagnosi di iperprolattinemia o	Cabergolina per un minimo di 6 mesi. Il dosaggio cumulativo di cabergolina era compreso in un <i>range</i> medio variabile tra gli studi di 173-443 mg, per una durata media compresa tra 37 e 80 settimane di trattamento.	Incidenza di eventi avversi: valvulopatie.

Studio	Tipo di studi inclusi	Popolazione	Interventi considerati	Esiti considerati
	Gruppo di controllo senza iperprolattinemia (n = 1388).	senza assunzione di dopamino-agonisti.		
Zamanipoor Najafabadi 2020 Data della ricerca: aprile 2017	Studi osservazionali condotti in pazienti con micro- o macroprolattinoma, trattati con terapia dopaminergica o con la sola cabergolina o con terapia chirurgica.	Prolattinoma	<p>Terapia chirurgica (25 studi, 1836 pazienti). Età mediana = 34 anni (<i>range</i> 25–43), 69% donne, con un <i>follow-up</i> mediano di 22 mesi (<i>range</i> 3-135).</p> <p>Terapia medica dopaminergica (55 studi, 3564 pazienti). Età mediana = 41 anni (<i>range</i> 33–48), 70% donne. Durata mediana della terapia medica: 24 mesi (<i>range</i> 1-162).</p>	<p>Remissione della malattia dopo interruzione della terapia medica o dopo intervento chirurgico.</p> <p>Normalizzazione dei livelli di prolattina.</p> <p>Complicanze post-operatorie, eventi avversi.</p> <p>Qualità della vita.</p> <p>Analisi economica.</p>

Studio	Tipo di studi inclusi	Popolazione	Interventi considerati	Esiti considerati
			I pazienti sono stati seguiti, dopo interruzione della terapia, per un periodo mediano di 12 mesi (<i>range</i> 2-90).	

Appendice 7 - Tabelle di evidenza GRADE

Tabella 7.1. Bromocriptina rispetto a Cabergolina per adenomi ipofisari PRL-secernenti

Bibliografia: dos Santos Nunes 2011.

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza delle prove
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Bromo-criptina	Caber-golina	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)	
Normalizzazione di PRL (Macro-adenoma)											
(Dosaggi: Bromocriptina 5 mg/die in micro-prolattinoma e 10 mg/die in macro-prolattinoma; Cabergolina: 1.0 mg/sett); Follow-up: 12 settimane											
1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante ^b	non importante	molto serio ^c	nessuno	2/4 (50.0%)	3/4 (75.0%)	RR 0.67 (0.22 a 2.07)	247 meno per 1000 (da 585 meno a 802 più)	⊕○○○ Molto bassa

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza delle prove
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Bromo- criptina	Caber- golina	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)	
Normalizzazione di PRL (Idiopatica e Microadenoma)											
1 ¹	studi randomi zzati	serio ^a	non importante ^b	serio ^d	molto serio ^c	nessuno	8/13 (61.5%)	11/13 (84.6%)	RR 0.73 (0.46 a 1.19)	228 meno per 1000 (da 457 meno a 161 più)	⊕○○○ Molto bassa
Persistenza di galattorrea e amenorrea (popolazione con iperprolattinemia idiopatica o prolattinoma)											
3 ^{1,2,3}	studi randomi zzati	serio ^c	non importante	serio ^d	non importante	nessuno	83/403 (20.6%)	33/396 (8.3%)	RR 2.24 (1.53 a 3.27)	103 più per 1000 (da 44 più a 189 più)	⊕⊕○○ Bassa

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza delle prove
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Bromo- criptina	Caber- golina	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC95%)	
Eventi avversi (complessivi) (popolazione con iperprolattinemia idiopatica o prolattinoma)											
4 ⁴	studi randomi zzati	serio ^f	serio ^g	serio ^d	non importante	nessuno	250/354 (70.6%)	202/363 (55.6%)	RR 1.43 (1.03 a 1.98)	239 più per 1000 (da 17 più a 545 più)	⊕○○○ Molto bassa
Normalizzazione del ciclo mestruale e dell'ovulazione (popolazione con iperprolattinemia idiopatica o prolattinoma)											
3 ^{1,2,3}	studi randomi zzati	serio ^e	non importante	serio ^d	non importante	nessuno	196/359 (54.6%)	259/348 (74.4%)	RR 0.74 (0.67 a 0.83)	194 meno per 1000 (da 246 meno a 127 meno)	⊕⊕○○ Bassa

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza delle prove
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Bromo- criptina	Caber- golina	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)	

RR: rapporto di rischio

Spiegazioni

- a. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione non chiaro per "*allocation concealment*".
- b. Non applicabile per la presenza di un solo studio.
- c. Abbassato di 2 livelli per imprecisione. Numero di partecipanti e di eventi molto esiguo.
- d. Abbassato di 1 livello per "*indirectness*" poiché, oltre alla popolazione con microadenoma, è inclusa anche la popolazione con iperprolattinemia idiopatica.
- e. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione non chiaro per "*allocation concealment*" in 2 studi.
- f. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione non chiaro per "*allocation concealment*" in 3 studi.
- g. Abbassato di 1 livello per eterogeneità, $I^2 = 70\%$.

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza delle prove
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Bromo- criptina	Caber- golina	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)	

Bibliografia

1. Sabuncu T, Arikan E, Tasan E, Hatemi H. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine on prolactin levels in hyperprolactinemic patients. Intern Med 2001, 40: 857-61. [DOI: 10.2169/internalmedicine.40.857](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.40.857).
2. Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline comparative study group. N Engl J Med 1994, 331: 904-9. [DOI: 10.1056/NEJM199410063311403](https://doi.org/10.1056/NEJM199410063311403).
3. Al-Husaynei A, Mahmood I, Al-Jubori ZS. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine in women with hyperprolactinemic amenorrhea. Middle East Fertil Soc J [2008, 13: 33-8](https://doi.org/10.1016/j.mefso.2008.03.008).
4. Pascal-Vigeneron V, Weryha G, Bosc M, Leclere J. Amenorrhée hyperprolactinémique: traitement par cabergoline versus bromocriptine. Resultats de l'étude nationale, multicentrique, randomisée en double insu. Presse Med 1995, 24: 753-7. [PMID: 7784413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7784413/).

Tabella 7.2. Cabergolina rispetto a nessun trattamento per adenomi ipofisari PRL-secerenti

Bibliografia: D'Sylva 2015

Fratture vertebrali

N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Valutazione della certezza				N° di pazienti		Effetto		Certezza delle prove
			Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Bromocriptina	Cabergolina	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)	
2 ^{1,2}	studi osservazionali	non importante ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	14/64 (21.9%)	23/46 (50.0%)	OR 0.25 (0.11 a 0.59)	300 meno per 1000 (da 401 meno a 129 meno)	⊕○○○ Molto bassa

OR: Odds ratio

Spiegazioni

a. Punteggio alla *checklist* Newcastle Ottawa scale: 7/9.

b. Abbassato di un livello per bassa numerosità campionaria (n.110 partecipanti in totale) e per basso numero di eventi (< 50 eventi in totale).

Bibliografia

1. Mazziotti G, Porcelli T, Mormando M, et al. Vertebral fractures in males with prolactinoma. *Endocrine* 2011, 39: 288-93. [DOI: 10.1007/s12020-011-9462-5](https://doi.org/10.1007/s12020-011-9462-5).
2. Mazziotti G, Mancini T, Mormando M, et al. High prevalence of radiological vertebral fractures in women with prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 2011, 14: 299-306. [DOI: 10.1007/s11102-011-0293-4](https://doi.org/10.1007/s11102-011-0293-4).

Tabella 7.3. Terapia dopaminergica rispetto a nessun confronto per adenomi ipofisari PRL-secernenti

Setting: pazienti ambulatoriali

Bibliografia: Zamanipoor Najafabadi 2020

Valutazione della certezza							Impatto	Certezza	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
Remissione della malattia nel lungo termine (Micro e Macro)									
17	studi osservazionali	serio ^a	molto serio ^b	serio ^c	non importante ^d	nessuno	Proporzione <i>pooled</i> : 34% (IC 95% 26-46) n/N partecipanti: 393/1004	⊕○○○ MOLTO BASSA	
Remissione della malattia nel lungo termine (Micro e Macro); analisi di sensibilità per studi a basso rischio di <i>bias</i>									
8	studi osservazionali	non importante	molto serio ^e	serio ^c	non importante ^d	nessuno	Proporzione <i>pooled</i> : 35% (IC 95% 23-47) n/N partecipanti: 186/256	⊕○○○ MOLTO BASSA	

Valutazione della certezza							Impatto	Certezza	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
Remissione della malattia nel lungo termine (Micro e Macro); analisi di sensibilità con <i>follow-up</i> > 1 anno									
7	studi osservazionali	serio ^a	molto serio ^f	serio ^c	non importante ^d	nessuno	Proporzione <i>pooled</i> : 37% (IC 95% 19-57) n/N partecipanti: 123/353	⊕○○○ MOLTO BASSA	
Remissione della malattia nel lungo termine (Micro)									
10	studi osservazionali	serio ^a	non importante	serio ^c	non importante ^d	nessuno	Proporzione <i>pooled</i> : 36% (IC 95% 21-52) n/N partecipanti: 193/421	⊕○○○ MOLTO BASSA	

Valutazione della certezza							Impatto	Certezza	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
Remissione della malattia nel lungo termine (Micro); analisi di sensibilità con <i>follow-up</i> > 1 anno									
5	studi osservazionali	serio ^a	molto serio ^g	serio ^c	non importante ^d	nessuno	Proporzione <i>pooled</i> : 41% (IC 95% 23-60) n/N partecipanti: 138/282	⊕○○○ MOLTO BASSA	
Remissione della malattia nel lungo termine (Macro)									
11	studi osservazionali	serio ^a	molto serio ^h	serio ^c	non importante ^d	nessuno	Proporzione <i>pooled</i> : 28% (IC 95% 8-51) n/N partecipanti: 03/200	⊕○○○ MOLTO BASSA	

Valutazione della certezza							Impatto	Certezza	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
Remissione della malattia nel lungo termine (Macro); analisi di sensibilità con <i>follow-up</i> > 1 anno									
4	studi osservazionali	serio ^a	non importante	serio ^c	non importante ^d	nessuno	Proporzione <i>pooled</i> : 28% (IC 95% 20-36) n/N partecipanti: 39/123	⊕○○○ MOLTO BASSA	
Normalizzazione dei livelli di prolattinemia (Micro, Macro e Gigante)									
40	studi osservazionali	serio ^a	molto serio ⁱ	serio ^c	non importante ^d	nessuno	Proporzione <i>pooled</i> : 81% (IC 95% 75-87) n/N partecipanti: 1894/2323	⊕○○○ MOLTO BASSA	

Valutazione della certezza							Impatto	Certezza	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
Normalizzazione dei livelli di prolattinemia (Micro, Macro, Gigante) durante la terapia; analisi di sensibilità per studi a basso rischio di bias									
6	studi osservazionali	non importante	molto serio ^j	serio ^c	non importante ^d	nessuno	Proporzione <i>pooled</i> : 80% (IC 95% 53-98) n/N partecipanti: 226/550	⊕○○○ MOLTO BASSA	
Normalizzazione dei livelli di prolattinemia (Micro)									
14	studi osservazionali	serio ^a	serio ^k	serio ^c	non importante ^d	nessuno	Proporzione <i>pooled</i> : 91% (IC 95% 85-96) n/N partecipanti: 703/805	⊕○○○ MOLTO BASSA	

Valutazione della certezza							Impatto	Certezza	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
Normalizzazione dei livelli di prolattinemia (Macro)									
32	studi osservazionali	serio ^a	molto serio ¹	serio ^c	non importante ^d	nessuno	Proporzione <i>pooled</i> : 77% (IC 95% 69-84) n/N partecipanti: 812/1083	⊕○○○ MOLTO BASSA	
Normalizzazione dei livelli di prolattinemia (Gigante)									
4	studi osservazionali	serio ^a	non importante	serio ^c	non importante ^d	nessuno	Proporzione <i>pooled</i> : 41% (IC 95% 28-54) n/N partecipanti: 25/60	⊕○○○ MOLTO BASSA	

IC: intervallo di confidenza

Spiegazioni

- a. Abbassato di 1 livello per rischio di *bias* serio dovuto principalmente a una selezione non consecutiva dei pazienti in studio e/o a una non esaustiva descrizione della terapia medica somministrata ai pazienti/ del trattamento chirurgico e/o alla non dettagliata descrizione dell'indicazione per la sospensione della terapia dopaminergica/non esecuzione dell'intervento e/o per una percentuale di persi al *follow-up* >10%.
- b. Abbassato di due livelli per eterogeneità: $I^2 = 93.2\%$.
- c. Abbassato di un livello perché gli studi inclusi non considerano un gruppo di controllo.
- d. Non applicabile per mancanza del gruppo di controllo negli studi primari.
- e. Abbassato di due livelli per eterogeneità: $I^2 = 87.4\%$.
- f. Abbassato di due livelli per eterogeneità: $I^2 = 92.8\%$.
- g. Abbassato di due livelli per eterogeneità: $I^2 = 89.3\%$.
- h. Abbassato di due livelli per eterogeneità: $I^2 = 93.7\%$.
- i. Abbassato di due livelli per eterogeneità: $I^2 = 89.8\%$.
- j. Abbassato di due livelli per eterogeneità: $I^2 = 95.1\%$.
- k. Abbassato di un livello per eterogeneità: $I^2 = 71.4\%$.
- l. Abbassato di due livelli per eterogeneità: $I^2 = 84.8\%$.

Tabella 7.4. Chirurgia trans-sfenoidale rispetto a nessun confronto per adenomi ipofisari PRL-secernenti

Setting: pazienti ambulatoriali

Bibliografia: Zamanipoor Najafabadi 2020

Valutazione della certezza							Impatto	Certezza	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
Remissione della malattia nel lungo termine (Micro e Macro); chirurgia trans-sfenoidale									
25	studi osservazionali	serio ^a	molto serio ^b	serio ^c	non importante ^d	nessuno	Proporzione <i>pooled</i> : 67% (IC 95% 60-74) n/N partecipanti: 1115/1836	⊕○○○ MOLTO BASSA	
Remissione della malattia nel lungo termine (Micro e Macro); analisi di sensibilità con <i>follow-up</i> > 1 anno; chirurgia trans-sfenoidale									
7	studi osservazionali	serio ^a	molto serio ^b	serio ^c	non importante ^d	nessuno	Proporzione <i>pooled</i> : 74% (IC 95% 62-83) n/N partecipanti: 442/602	⊕○○○ MOLTO BASSA	

Valutazione della certezza							Impatto	Certezza	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
Remissione della malattia nel lungo termine (Micro); chirurgia trans-sfenoidale									
19	studi osservazionali	serio ^a	serio ^e	serio ^c	non importante ^d	nessuno	Proporzione <i>pooled</i> : 83% (IC 95% 76-90) n/N partecipanti: 265/354	⊕○○○ MOLTO BASSA	
Remissione della malattia nel lungo termine (Micro); analisi di sensibilità con <i>follow-up</i> > 1 anno; chirurgia trans-sfenoidale									
7	studi osservazionali	serio ^a	serio ^f	serio ^c	non importante ^d	nessuno	Proporzione <i>pooled</i> : 78% (IC 95% 65-89) n/N partecipanti= 149/190	⊕○○○ MOLTO BASSA	

Valutazione della certezza							Impatto	Certezza	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
Remissione della malattia nel lungo termine (Macro); chirurgia trans-sfenoidale									
17	studi osservazionali	serio ^a	molto serio ^g	serio ^c	non importante ^d	nessuno	Proporzione <i>pooled</i> : 60% (IC 95% 50-70) n/N partecipanti: 367/639	⊕○○○ MOLTO BASSA	
Remissione della malattia nel lungo termine (Macro); analisi di sensibilità con <i>follow-up</i> > 1 anno; chirurgia trans-sfenoidale									
5	studi osservazionali	serio ^a	molto serio ^h	serio ^c	non importante ^d	nessuno	Proporzione <i>pooled</i> : 71% (IC 95% 45-92) n/N partecipanti: 94/155	⊕○○○ MOLTO BASSA	

Valutazione della certezza							Impatto	Certezza	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

IC: intervallo di confidenza

Spiegazioni

- a. Abbassato di 1 livello per rischio di *bias* serio dovuto principalmente a una selezione non consecutiva dei pazienti in studio e/o a una non esaustiva descrizione della terapia medica somministrata ai pazienti/ del trattamento chirurgico e/o alla non dettagliata descrizione dell'indicazione per la sospensione della terapia dopaminergica/non esecuzione dell'intervento e/o per una percentuale di persi al *follow-up* >10%.
- b. Abbassato di 2 livelli per eterogeneità: $I^2 = 86.2\%$.
- c. Abbassato di un livello perché gli studi inclusi non considerano un gruppo di controllo.
- d. Non applicabile per mancanza del gruppo di controllo negli studi primari.
- e. Abbassato di 1 livello per eterogeneità: $I^2 = 57.1\%$.
- f. Abbassato di 1 livello per eterogeneità: $I^2 = 63.3\%$.
- g. Abbassato di 2 livelli per eterogeneità: $I^2 = 83.7\%$.
- h. Abbassato di 2 livelli per eterogeneità: $I^2 = 88.7\%$.

Tabella 7.5. Cabergolina rispetto a nessun confronto per adenomi ipofisari PRL-secermenti

Setting: pazienti ambulatoriali

Bibliografia: Zamanipoor Najafabadi 2020; D'Sylva 2015

Valutazione della certezza							Impatto	Certezza	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
Remissione della malattia nel lungo termine (Micro e Macro); cabergolina									
8	studi osservazionali	serio ^a	molto serio ^b	serio ^c	non importante ^d	nessuno	Proporzione <i>pooled</i> : 32% (IC 95% 18-48) n/N pazienti: 206/483	⊕○○○ MOLTO BASSA	
Remissione della malattia nel lungo termine (Micro); cabergolina									
4	studi osservazionali	serio ^a	non importante	serio ^c	non importante ^d	nessuno	Proporzione <i>pooled</i> : 52% (IC 95% 44-59) n/N pazienti: 91/175	⊕○○○ MOLTO BASSA	

Valutazione della certezza							Impatto	Certezza	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
Remissione della malattia nel lungo termine (Macro); cabergolina									
5	studi osservazionali	serio ^a	molto serio ^e	serio ^c	non importante ^d	nessuno	Proporzione <i>pooled</i> : 28% (IC 95% 4-61) n/N pazienti: 74/158	⊕○○○ MOLTO BASSA	
Normalizzazione dei livelli di prolattinemia (Micro e Macro) durante la terapia con cabergolina									
24	studi osservazionali	serio ^a	molto serio ^f	serio ^c	non importante ^d	nessuno	Proporzione <i>pooled</i> : 88% (IC 95% 82-94) n/N partecipanti: 993/1136	⊕○○○ MOLTO BASSA	

Valutazione della certezza							Impatto	Certezza	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
Normalizzazione dei livelli di prolattinemia (Micro) durante la terapia con cabergolina									
6	studi osservazionali	serio ^a	non importante	serio ^c	non importante ^d	nessuno	Proporzione <i>pooled</i> : 90% (IC 95% 84-95) n/N partecipanti: 161/183	⊕○○○ MOLTO BASSA	
Normalizzazione dei livelli di prolattinemia (Macro) durante la terapia con cabergolina									
18	studi osservazionali	serio ^a	serio ^g	serio ^c	non importante ^d	nessuno	Proporzione <i>pooled</i> : 86% (IC 95% 77-93) n/N partecipanti: 427/512	⊕○○○ MOLTO BASSA	

Valutazione della certezza							Impatto	Certezza	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
Normalizzazione dei livelli di prolattinemia (Gigante) durante la terapia con cabergolina									
2	studi osservazionali	serio a	non importante	serio c	non importante d	nessuno	Proporzione <i>pooled</i> : 42% (IC 95% 23-62) n/N partecipanti: 11/26	⊕○○○ MOLTO BASSA	

Valutazione della certezza							Impatto	Certezza	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

IC: intervallo di confidenza

Spiegazioni

- a. Abbassato di 1 livello per rischio di *bias* serio dovuto principalmente a una selezione non consecutiva dei pazienti in studio e/o a una non esaustiva descrizione della terapia medica somministrata ai pazienti/ del trattamento chirurgico e/o alla non dettagliata descrizione dell'indicazione per la sospensione della terapia dopaminergica/non esecuzione dell'intervento e/o per una percentuale di persi al *follow-up* > 10%.
- b. Abbassato di 2 livelli per eterogeneità: $I^2 = 90.9\%$.
- c. Abbassato di un livello perché gli studi inclusi non considerano un gruppo di controllo.
- d. Non applicabile per mancanza negli studi primari del gruppo di controllo.
- e. Abbassato di 2 livelli per eterogeneità: $I^2 = 92.3\%$.
- f. Abbassato di 2 livelli per eterogeneità: $I^2 = 84.6\%$.
- g. Abbassato di 1 livello per eterogeneità: $I^2 = 78.7\%$.
- h. Newcastle Ottawa *scale*: 7/9.
- i. Abbassato di un livello per bassa numerosità campionaria (n. 110 partecipanti in totale) e per basso numero di eventi (< 50 eventi in totale).

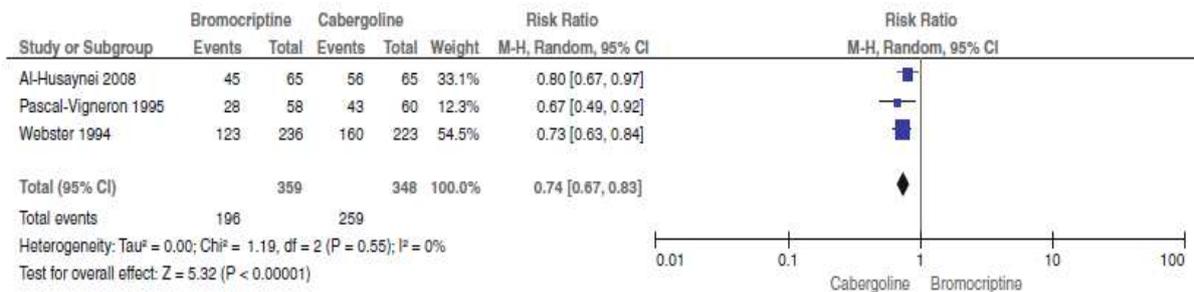
Appendice 8. Forest plot

Confronto Bromocriptina vs Cabergolina

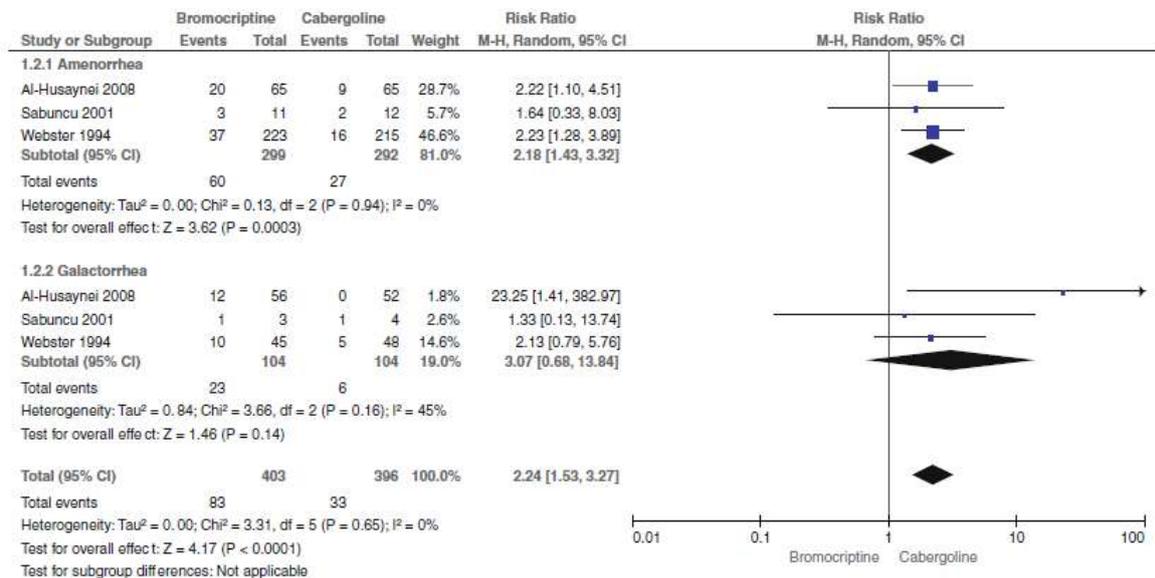
Fonte: RS Dos Santos 2011

Popolazione: iperprolattinemia idiopatica e prolattinoma (micro e macro)

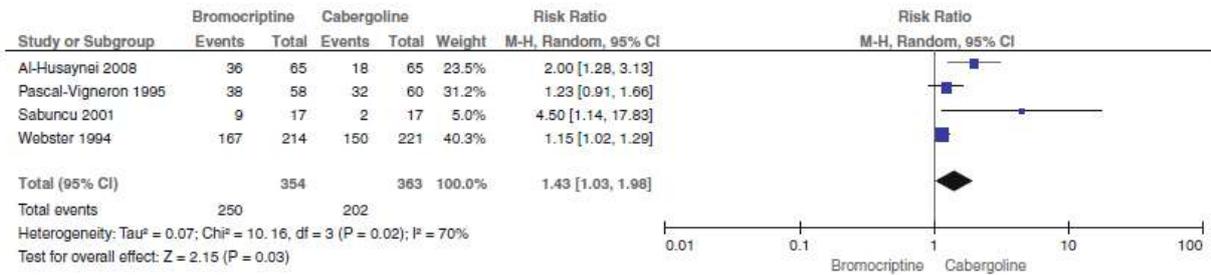
Esito: Normalizzazione del ciclo mestruale e dell'ovulazione



Esito: Persistenza di galattorrea e amenorrea



Esito: Eventi avversi (complessivo)



Confronto Cabergolina vs nessun trattamento

Fonte: RS D'Sylva 2015

Esito: Fratture osteoporotiche vertebrali



Appendice 9. Report di valutazione economica

1. METODI

1.1. Survey

Al fine di determinare i parametri utili alla costruzione del processo di gestione del paziente affetto da prolattinoma mediante gestione farmacologica con i seguenti principi attivi:

- cabergolina,
- bromocriptina,
- temozolomide,

nonché mediante la realizzazione degli interventi di:

- chirurgia endoscopica,
- chirurgia microscopica,
- terapia radiante,

è stato predisposto un questionario che informasse su una serie di *driver* specifici tra cui, per quanto concerne le alternative farmacologiche:

- la **posologia** media utilizzata per la gestione farmacologica dei pazienti mediante i principi attivi oggetto di analisi;
- il numero e la tipologia di esami diagnostici e visite specialistiche che vengono erogate per l'**inquadramento iniziale** del paziente (prima visita);
- numero e la tipologia di esami diagnostici e visite specialistiche che vengono erogate, su base annuale, per il **follow-up** del paziente sottoposto a terapia farmacologica.

Per quanto concerne invece gli interventi, sono stati investigati i seguenti parametri:

- il numero e la tipologia di esami diagnostici e visite specialistiche che vengono erogate, per la **pre-ospedalizzazione** del paziente;
- la **durata** totale dell'**intervento**;
- la **tipologia di principi attivi** utilizzati per l'effettuazione degli interventi (di ciascun principio attivo si è altresì indagata la posologia mediamente utilizzata);

- il numero e le **figure professionali** coinvolte, di ciascuna delle quali si è indagato il numero di ore destinate all'erogazione dell'intervento.

Sia per le alternative farmacologiche che per gli interventi è stata indagata la percentuale di pazienti assistiti, sulla base dell'esperienza clinica degli esperti coinvolti nell'indagine, da un familiare/*care-giver* per la determinazione delle **perdite di produttività** (costi indiretti).

La compilazione del questionario ha visto la partecipazione di un gruppo di clinici di comprovata esperienza nella realizzazione degli interventi oggetto della presente analisi. Al fine di informare l'analisi economica, sono stati considerati i valori medi di ciascun parametro, con l'obiettivo di poter generalizzare i risultati ottenuti nella presente analisi e renderli compatibili alla molteplicità di contesti in cui si struttura il Servizio Sanitario Nazionale Italiano (SSN).

Oltre al punto di vista del SSN, l'analisi ha preso in considerazione anche quello della collettività: tale prospettiva giustifica l'indagine sul supporto dato dai *care-giver*/familiari all'erogazione degli interventi di cui si è indagato l'impatto sulle risorse assorbite.

1.2. Activity Based Costing Analysis

L'analisi economica è stata condotta secondo le metodiche dell'*Activity Based Costing* (ABC). Tale strumento, utile per la determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno dell'intervento oggetto dell'analisi, si compone di tre fasi:

1. **identificazione delle risorse**, in cui sono identificate le risorse necessarie all'erogazione delle terapie in esame, distinguendo ruoli e tempistiche in ciascuna fase, nonché i segmenti in cui è scomponibile il processo, permettendo di associare il costo relativo a ciascuna operazione effettuata, o unità di materiale utilizzata, e consentendo di calcolare il costo pieno di tali sub-attività. Nella presente analisi questa fase è stata realizzata mediante definizione e somministrazione di un questionario *ad-hoc*;
2. **Misurazione dei costi**, in cui, identificate le risorse necessarie all'erogazione dei trattamenti considerati, ne è stata effettuata la misurazione in termini di costo, facendo riferimento a fonti quali tariffario DRG, tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali, letteratura scientifica;
3. **Valorizzazione dei risultati**: i valori monetari sono stati attribuiti ai rispettivi *driver* di costo, permettendo di determinare il valore pieno di ciascuna azione realizzata e del processo di erogazione nel suo complesso

(1).

L'analisi economica considera tre macro-categorie di assorbimento risorse legate all'erogazione delle terapie oggetto di analisi:

- costi diretti sostenuti dal SSN e relativi all'erogazione della terapia in termini di tipologia e posologia di principi attivi impiegati per la realizzazione del trattamento;
- costi diretti sostenuti dal SSN e relativi all'erogazione della terapia in termini di numero e natura dei professionisti coinvolti;
- costi indiretti relativi alle perdite di produttività del *care-giver* per il tempo destinato all'erogazione della terapia.

I risultati sono, dunque espressi in termini di costo pieno annuale (primo anno e anni successivi) di gestione del paziente mediante cabergolina, bromocriptina e temozolomide e degli interventi di chirurgia endoscopica, chirurgia microscopica e terapia radiante.

2. RISULTATI

2.1. Costi dei trattamenti

2.1.1. Driver di costo

2.1.1.1. *Follow-up*, struttura ed esami diagnostici

La somministrazione del questionario ha permesso l'individuazione delle procedure a cui il paziente si sottopone per la gestione della patologia. In tabella 1 sono riportate le tariffe, estrapolate dal Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali (2) relative alle visite e agli esami diagnostici a cui il paziente si sottopone durante il percorso diagnostico-terapeutico, nonché i costi di struttura inerenti alla degenza ospedaliera (3,4) e all'utilizzo della sala operatoria (5).

Tabella 1**Tariffe per esami, visite, interventi, *follow-up***

Esame/visita/intervento	Costo unitario
Visita specialistica	€ 20,66 (2)
Emocromo	€ 3,17 (2)
Creatinina	€ 1,13 (2)
Urea (azotemia)	€ 1,13 (2)
Esame delle urine	€ 2,17 (2)
Glicemia	€ 1,17 (2)
Tempo di protrombina (PT)	€ 2,85 (2)
Tempo di tromboplastina parziale (PTT)	€ 2,85 (2)
Colinesterasi	€ 1,36 (2)
Sodio	€ 1,02 (2)
Sodiuria	€ 2,17 (2)
Potassio	€ 1,02 (2)
Colesterolo	€ 1,04 (2)
Calcio totale	€ 1,13 (2)
Fosfato	€ 1,46 (2)
Vitamina D	€ 15,86 (2)
Fosfatasi alcalina (ALP)	€ 1,04 (2)
Elettroforesi sierica	€ 4,23 (2)
Aspartato amino-transferasi (AST)	€ 1,04 (2)
Alanina amino-transferasi (ALT)	€ 1,00 (2)
Gamma-glutamyl transferasi (GGT)	€ 1,13 (2)
Bilirubina	€ 1,13 (2)
Antigene prostatico specifico (PSA)	€ 7,41 (2)

Prolattina	€ 7,13 (2)
Macro-prolattina	€ 19,71 (2)
IGF-I	€ 10,48 (2)
Estradiolo	€ 9,11 (2)
Testosterone	€ 9,78 (2)
Ormone follicolo-stimolante (FSH)	€ 6,21 (2)
Ormone luteinizzante (LH)	€ 7,20 (2)
Paratormone	€ 18,92 (2)
Tireotropina (TSH)	€ 5,46 (2)
Tiroxina libera (FT4)	€ 6,36 (2)
Cortisolo	€ 7,79 (2)
ACTH test 1 µg in regime di MAC	€ 18,50 (2)
Risonanza magnetica ipofisi con mdc	€ 247,50 (2)
Risonanza magnetica encefalo	€ 166,58 (2)
Tomografia computerizzata del capo (TC)	€ 120,42 (2)
Esame del campo visivo	€ 16,78 (2)
Tomografia ottica computerizzata (OCT)	€ 74,88 (2)
Radiografia torace	€ 15,49 (2)
Elettrocardiogramma	€ 11,62 (2)
Ecocardiografia	€ 51,65 (2)
Densitometria ossea	€ 31,50 (2)
Endoscopia nasale	€ 14,10 (2)
Rachicentesi	€ 457,00 (5)
Degenza ospedaliera ordinaria/die	€ 674,00 (3)
Sala operatoria (costo orario)	€ 1.225,66 (6)

2.1.1.2. Terapia farmacologica

La *survey* ha permesso di individuare le categorie farmacologiche e i principi attivi utilizzati durante la gestione del prolattinoma mediante ricorso a cabergolina, bromocriptina e temozolomide e la realizzazione degli interventi di chirurgia endoscopica, chirurgia microscopica e della terapia radiante. In tabella 2 sono riportati i costi di acquisizione delle alternative farmacologiche (per milligrammo) utilizzate durante l'intervento estrapolate dalle Liste di Trasparenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per i farmaci di classe A e H (7,8).

Tabella 2	
Costo di acquisizione delle alternative farmacologiche (7,8)	
Principio attivo	Costo/mg
Bromocriptina	€ 0,0816
Cabergolina	€ 8,5607
Temozolomide	€ 0,7234
Cefazolina	€ 0,0016
Vancomicina	€ 0,0182
Amoxicillina-clavulanico	€ 0,0007
Idrocortisone	€ 0,008
Remifentanil	€ 5,6867
Fentanil	€ 5,6867
Sufentanil	€ 18,2365
Propofol	€ 0,0144
Sevoflurano [§]	€ 0,3727
Estradiolo/drospirenone (estroprogestinici)	€ 0,2073
Tiroxina	€ 0,6232
Cortisone	€ 0,0184
Desmopressina	€ 418,7891*

Testosterone	€ 0,008
Acetazolamide	€ 0,001
Meropenem	€ 0,0136
Colla di fibrina (unità)	€ 179,58
Sodio cloruro [§]	€ 0,0016

(*) *dosaggio in microgrammi*; (§) *dosaggio in millilitri*

2.1.1.3. Professionisti sanitari

In merito all'impegno da parte del personale sanitario, la *survey* ha permesso la determinazione delle figure professionali coinvolte nell'erogazione della chirurgia endoscopica, della chirurgia microscopica e della terapia radiante: in particolare, le figure che generalmente intervengono nella somministrazione della terapia sono: medico, infermiere e operatore socio-sanitario. In tabella 3 sono riportati i costi unitari per professionista sanitario che interviene durante l'erogazione degli interventi oggetto di analisi, come estrapolati dal *report* annuale dell'Agenzia per la Rappresentanza Negoziata delle Pubbliche Amministrazioni (ARAN) (9).

Tabella 3	
Costo professionisti sanitari	
	Costo/minuto
Medico	€ 0,58 (9)
Infermiere	€ 0,27 (9)
Operatore socio-sanitario	€ 0,23 (9)

2.1.1.4. Materiali

In merito al ricorso ai materiali, la *survey* ha permesso la determinazione delle risorse necessarie all'erogazione della terapia radiante. Tali risorse e i relativi costi di acquisizione sono riportati in Tabella 4.

Tabella 4	
Costo di acquisizione delle risorse necessarie all'erogazione della terapia radiante	
Risorsa	Costo/unità
Ago-cannula	€ 0,22 (10)
Maschera termoplastica	€ 100,00 (11)
Acceleratore lineare – LINAC*	€ 42,89 (12)
Gamma-knife Leksell*	€ 10,00 (13)

* il costo di ammortamento della strumentazione è stato calcolato sulla base del costo di un acceleratore lineare di € 2.213.000 euro e di un apparecchio per *gamma-knife* di € 400.000, assumendo che entrambe le apparecchiature siano in grado di erogare 4000 trattamenti nel corso della loro vita media, rispettivamente di 12 anni e 10 anni.

2.1.1.5. Costi indiretti

L'analisi ha inoltre preso in considerazione la perdita di produttività in cui incorrono i pazienti e i loro *care-giver* per supportare l'erogazione della terapia. Per la realizzazione di tale analisi, si è assunto che i *care-giver* dei pazienti avessero un tasso di occupazione pari al 100%.

Si è altresì assunto che i pazienti/*care-giver* fossero distribuiti, in termini di tipologia di impiego, sulla base dei dati reperiti nel report *Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019* (14), in cui è indicata la percentuale di lavoratori afferenti a quattro macro-classi di impiego, a cui corrispondono altrettante macro-classi remunerative (tabella 5):

- dirigenti;
- *manager* di livello intermedio;
- impiegati;
- lavoratori/apprendisti.

Tabella 5			
Guadagno orario per classe lavorativa e distribuzione <i>care-giver</i> tra le classi lavorative			
Classe lavorativa	Guadagno annuale (14)	Guadagno orario*	% di <i>care-giver</i> in ciascuna classe lavorativa (14)
Dirigente	€ 101.096,00	€ 48,60	1,30%
<i>Manager</i> (livello intermedio)	€ 54.136,00	€ 26,03	4,40%
Impiegato	€ 30.770,00	€ 14,79	36,00%
Lavoratore/Apprendista	€ 24.780,00	€ 11,91	58,30%
Perdita di produttività oraria		€ 14,05	

(*) È stata considerata una media di 40 ore lavorative settimanali

Tale distribuzione è stata utilizzata per stimare la perdita di produttività oraria media (€ 14,05), considerando le macro-classi retributive riportate in tabella 5. Per la determinazione dei costi indiretti determinati dalla perdita di produttività dei *care-giver*, è stato necessario assumere un monte-ore lavorative perse per giornata di erogazione della terapia pari a cinque e che, indipendentemente dalla categoria di impiego, il numero di ore settimanali lavorative fosse pari a 40.

2.1.2. Cabergolina

Pesando il consumo dei *driver* considerati nell'analisi per il loro costo unitario, l'analisi ha permesso di individuare la spesa totale delle categorie di spesa indagate in merito alla gestione del paziente con prolattinoma mediante il ricorso all'alternativa farmacologica cabergolina.

2.1.2.1. Costo del farmaco

Per quanto concerne il consumo di risorse associato all'acquisizione del farmaco, la tabella 6 riporta la posologia media settimanale al primo anno di trattamento e negli anni successivi, distinguendo per micro-prolattinoma e macro-prolattinoma. In particolare, la posologia media risulta più alta al primo anno e pari rispettivamente a 0,94 mg e 1,38 mg per micro-prolattinoma e macro-prolattinoma, e si riduce negli anni di gestione successivi al primo. La spesa farmacologica totale risulta pari a € 417,33 e € 612,09 al primo anno, rispettivamente per micro-prolattinoma e macro-prolattinoma, e a € 296,77 e € 370,96 negli anni successivi.

Tabella 6		
Posologia media della terapia farmacologica con cabergolina		
	mg/settimana	Costo annuale
Micro-prolattinoma		
1° anno di trattamento	0,94	€ 417,33
Anni successivi di trattamento	0,67	€ 296,77
Macro-prolattinoma		
1° anno di trattamento	1,38	€ 612,09
Anni successivi di trattamento	0,83	€ 370,96

2.1.2.2. Prima visita

Le tabelle 7 e 8 riportano la tipologia e la frequenza di esami diagnostici e visite specialistiche che vengono erogate per l'inquadramento iniziale del paziente con micro-prolattinoma e macro-prolattinoma. Il costo totale di tale fase risulta pari a € 523,34 e € 722,68 per micro-prolattinoma e macro-prolattinoma, rispettivamente.

In entrambi i casi, il *driver* di costo associato alla spesa maggiore risulta la risonanza magnetica dell'ipofisi con mezzo di contrasto, che costituisce da sola una spesa di € 247,50 sia nel micro-prolattinoma che nel macro-prolattinoma.

Tabella 7

Esami diagnostici e visite specialistiche che vengono erogate per l'inquadramento iniziale

Terapia con cabergolina nel micro-prolattinoma

	N°	Costo/driver
Visita specialistica	2,00	€ 41,32
Prolattina	1,63	€ 11,59
Tireotropina (TSH)	1,25	€ 6,83
Tiroxina libera (FT4)	1,25	€ 7,95
Ormone follicolo-stimolante (FSH)	1,00	€ 6,21
Ormone luteinizzante (LH)	1,00	€ 7,20
Estradiolo (E2) nelle donne	0,88	€ 3,98
Testosterone negli uomini	1,25	€ 6,11
Densitometria ossea	0,88	€ 13,78
Cortisolo	1,13	€ 8,76
IGF-I	1,25	€ 13,11
Risonanza magnetica ipofisi con mdc	1,00	€ 247,50
Esame campo visivo	0,75	€ 12,59
Emocromo	0,88	€ 2,77
Glicemia	0,75	€ 0,88
Sodio	0,75	€ 0,77
Potassio	0,75	€ 0,77
Colesterolo	0,75	€ 0,78
Vitamina D	0,88	€ 13,88

Creatinina	0,88	€ 0,99
Macro-prolattina	1,00	€ 19,71
Calcemia	1,00	€ 1,13
Fosfatemia	1,00	€ 1,46
Paratormone	1,00	€ 18,92
Ecocardiografia	1,00	€ 51,65
ACTH test 1 µg in regime di MAC	1,00	€ 18,50
Elettroforesi sierica	1,00	€ 4,23
Totale		€ 523,34

Tabella 8

Esami diagnostici e visite specialistiche che vengono erogate per l'inquadramento iniziale

Terapia con cabergolina nel macro-prolattinoma

	N°	Costo/driver
Visita specialistica	2,13	€ 43,90
Prolattina	1,50	€ 10,70
Tireotropina (TSH)	1,25	€ 6,83
Tiroxina libera (FT4)	1,25	€ 7,95
Ormone follicolo-stimolante (FSH)	1,00	€ 6,21
Ormone luteinizzante (LH)	1,00	€ 7,20
Estradiolo (E2) nelle donne	0,88	€ 3,98
Testosterone negli uomini	1,25	€ 6,11
Densitometria ossea	0,88	€ 27,56
Cortisolo	1,13	€ 8,76
IGF-I	1,25	€ 13,11
Risonanza magnetica ipofisi con mdc	1,25	€ 309,38
Esame campo visivo	1,00	€ 16,78

Emocromo	0,88	€ 2,77
Glicemia	0,88	€ 1,03
Sodio	0,88	€ 0,89
Potassio	0,88	€ 0,89
Colesterolo	0,88	€ 0,91
Vitamina D	0,88	€ 13,88
Creatinina	0,88	€ 0,99
Tomografia ottica computerizzata (OCT)	0,67	€ 80,28
ACTH test 1 µg in regime di MAC	3,00	€ 55,49
Calcemia	1,00	€ 1,13
Fosfatemia	1,00	€ 1,46
Paratormone	1,00	€ 18,92
Ecocardiografia	1,00	€ 51,65
Elettroforesi sierica	1,00	€ 4,23
Macro-prolattina	1,00	€ 19,71
Totale		€ 722,68

2.1.2.3. *Follow-up*

L'analisi ha indagato sulla fase relativa al *follow-up* del paziente sottoposto a terapia farmacologica con cabergolina, distinguendo tra:

- monitoraggio a breve termine (1° anno dall'inizio della terapia farmacologica);
- monitoraggio a medio termine (dal 2° al 5° anno dall'inizio della terapia farmacologica);
- monitoraggio a lungo termine (dal 5° anno dall'inizio della terapia farmacologica).

Dall'analisi è emerso che il costo medio annuale associato al monitoraggio a breve termine è pari, rispettivamente, a € 388,78 e € 676,09 per il micro-prolattinoma e macro-prolattinoma e a € 253,96 e € 450,70 per il monitoraggio a medio termine (tabelle 9-10). Nel lungo periodo (> 5 anni dall'inizio della terapia) tali costi annuali si riducono sensibilmente, assestandosi, rispettivamente, sui € 212,22 e € 340,18 per il micro-

prolattinoma e macro-prolattinoma.

Tabella 9						
Numero e tipologia di esami diagnostici e visite specialistiche erogate, su base annuale, per il <i>follow-up</i> del paziente sottoposto a terapia farmacologica con cabergolina nel micro-prolattinoma						
	Termine			Costo annuo totale		
	Breve (1° anno)	Medio (2°-5° anno)	Lungo (> 5° anno)	(1° anno)	(2°-5° anno)	(> 5° anno)
	N°/anno	N°/anno	N°/anno			
Visita specialistica	2,50	1,38	1,25	€ 51,65	€ 28,41	€ 25,83
Prolattina	2,75	1,38	1,19	€ 19,61	€ 9,80	€ 8,47
Densitometria ossea	0,63	0,70	0,50	€ 19,69	€ 22,05	€ 15,75
Risonanza magnetica ipofisi	1,00	0,62	0,50	€ 247,50	€ 152,63	€ 123,75
Vitamina D	1,50	1,12	0,95	€ 23,79	€ 17,71	€ 15,07
Tireotropina (TSH)	1,00	1,00	1,00	€ 5,46	€ 5,46	€ 5,46
Tiroxina libera (FT4)	1,00	0,50	0,50	€ 6,36	€ 3,18	€ 3,18
Cortisolo	1,00	1,00	1,00	€ 7,79	€ 7,79	€ 7,79
Testosterone totale (maschi)	1,00	1,00	1,00	€ 4,89	€ 4,89	€ 4,89
Sodio/potassio	1,00	1,00	1,00	€ 2,04	€ 2,04	€ 2,04
Totale				€ 388,78	€ 253,96	€ 212,23

Tabella 10

Numero e tipologia di esami diagnostici e visite specialistiche erogate, su base annuale, per il *follow-up* del paziente sottoposto a terapia farmacologica con cabergolina nel macro-prolattinoma

	Termine			Costo annuo totale		
	Breve (1° anno)	Medio (2°-5° anno)	Lungo (> 5° anno)	(1° anno)	(2°-5° anno)	(> 5° anno)
	N°/anno	N°/anno	N°/anno			
Visita specialistica	3,25	1,88	1,33	€ 67,15	€ 38,74	€ 27,55
Prolattina	3,25	2,00	1,25	€ 23,17	€ 14,26	€ 8,91
Tiroxina libera (FT4)	1,63	1,25	1,17	€ 10,34	€ 7,95	€ 7,42
Densitometria ossea	0,63	0,67	0,50	€ 19,69	€ 21,00	€ 15,75
Cortisolo	1,50	1,00	1,00	€ 11,69	€ 7,79	€ 7,79
Risonanza magnetica ipofisi	1,63	0,98	0,64	€ 402,19	€ 241,31	€ 157,99
Esame campo visivo	1,38	0,83	0,75	€ 23,07	€ 13,98	€ 12,59
Vitamina D	1,25	1,08	1,00	€ 19,83	€ 17,18	€ 15,86
Emocromo	1,00	0,88	0,81	€ 3,17	€ 2,77	€ 2,57
Antigene prostatico specifico	1,00	0,94	0,90	€ 3,71	€ 3,47	€ 3,34
Testosterone (negli uomini)	2,00	1,25	1,19	€ 9,78	€ 6,11	€ 5,81
Tomografia ottica	0,67	0,58	0,58	€ 80,28	€ 70,25	€ 70,25

computerizzata						
Ecocardiogramma	0,00	0,33	0,20	€ 0,00	€ 3,83	€ 2,32
Sodio/potassio	1,00	1,00	1,00	€ 2,04	€ 2,04	€ 2,04
Totale				€ 676,11	€ 450,68	€ 340,19

2.1.2.4. Costi indiretti

L'analisi dei costi associati all'erogazione della terapia farmacologica basata su cabergolina ha, infine, incluso l'aspetto relativo alle perdite di produttività sostenute dal paziente e associate alla realizzazione dell'intervento. In particolare, dall'analisi è emerso che in media i giorni di assenza dal lavoro dei pazienti assistiti nelle aree urbane fosse pari a 3,57, categoria alla quale afferirebbero il 42,86% dei pazienti, mentre per coloro che sono assistiti nelle aree extra-urbane i giorni di lavoro persi su base annuale associati all'erogazione della terapia sarebbero pari a 3,71. Considerando una media di ore lavorative/die pari a 5, indipendentemente dalla classe lavorativa di appartenenza, e pesando tale dato per il numero di giornate lavorative perse, è stato possibile stimare che la perdita di produttività complessiva associata all'erogazione della terapia farmacologica con cabergolina è, rispettivamente, pari a € 107,51 e € 149,08 per i pazienti assistiti in area urbana ed extra-urbana e complessivamente pari a € 256,59 su base annuale (tabella 11).

Tabella 11			
Perdita di produttività del paziente stratificata per area di assistenza – Cabergolina			
	N° giorni/anno	%	Costo/driver
N° giorni di assenza dal lavoro - paziente (area urbana)	3,57	42,86%	€ 107,51
N° giorni di assenza dal lavoro - paziente (area rurale)	3,71	57,14%	€ 149,08
Totale		100,00%	€ 256,59

2.1.2.5. Costo totale

La tabella 12 riporta le varie voci di costo analizzate associate all'erogazione della strategia farmacologica basata su cabergolina. Come è possibile osservare, il costo complessivo al primo anno è pari, rispettivamente,

a € 1.586,04 e € 2.267,46 nel micro-prolattinoma e macro-prolattinoma. La voce di costo associata alla maggiore spesa risulta quella relativa agli esami/visite a cui il paziente si sottopone per l'inquadramento iniziale (rispettivamente, € 523,34 e € 722,68 nel micro-prolattinoma e macro-prolattinoma). Dal 2° al 5° anno di trattamento il costo annuale ammonta a € 807,32 e € 1.078,26 nei due sottogruppi, con la voce relativa all'acquisizione della terapia farmacologica che si configura come quella associata alla spesa maggiore nel micro-prolattinoma (€ 296,77). Tali costi subiscono una riduzione dopo il quinto anno dall'inizio della terapia, assestandosi su una spesa pari, rispettivamente, a € 765,59 e € 967,74 nel micro-prolattinoma e macro-prolattinoma.

Tabella 12			
Costo totale del trattamento – Cabergolina			
	1° anno	Anni successivi (2°-5°)	Anni successivi (dopo il 5°)
Micro-prolattinoma			
Farmaco	€ 417,33	€ 296,77	€ 296,77
Prima visita	€ 523,34	N/A	N/A
<i>Follow-up</i>	€ 388,78	€ 253,96	€ 212,23
Costi indiretti	€ 256,59	€ 256,59	€ 256,59
Totale	€ 1.586,04	€ 807,32	€ 765,59
Macro-prolattinoma			
Farmaco	€ 612,09	€ 370,96	€ 370,96
Prima visita	€ 722,68	N/A	N/A
<i>Follow-up</i>	€ 676,11	€ 450,68	€ 340,19
Costi indiretti	€ 256,59	€ 256,59	€ 256,59
Totale	€ 2.267,47	€ 1.078,23	€ 967,74

2.1.3. Bromocriptina

Pesando il consumo dei *driver* considerati nell'analisi per il loro costo unitario, l'analisi ha permesso di individuare il totale delle categorie di spesa indagate in merito alla gestione del paziente con prolattinoma mediante il ricorso all'alternativa farmacologica bromocriptina.

2.1.3.1. Costo del farmaco

Per quanto concerne il consumo di risorse associato all'acquisizione del farmaco, la tabella 13 riporta la posologia media settimanale al primo anno di trattamento e negli anni successivi, distinguendo per micro-prolattinoma e macro-prolattinoma. In particolare, la posologia media risulta più bassa al primo anno e pari rispettivamente a 23,94 mg e 40,03 mg/settimana per micro-prolattinoma e macro-prolattinoma, aumentando negli anni di gestione successivi al primo. La spesa farmacologica totale risulta pari, rispettivamente, a € 101,54 e € 169,81 al primo anno per micro-prolattinoma e macro-prolattinoma e a € 72,91 e € 141,18 negli anni successivi.

Tabella 13		
Posologia media della terapia farmacologica con bromocriptina		
	mg/settimana	Costo annuale
Micro-prolattinoma		
1° anno di trattamento	23,94	€ 101,54
Anni successivi di trattamento	17,19	€ 72,91
Macro-prolattinoma		
1° anno di trattamento	40,03	€ 169,81
Anni successivi di trattamento	33,28	€ 141,18

2.1.3.2. Prima visita

Le tabelle 14 e 15 riportano la tipologia e la frequenza di esami diagnostici e visite specialistiche che vengono erogate per l'inquadramento iniziale del paziente con micro-prolattinoma e macro-prolattinoma. Il costo totale

di tale fase risulta pari rispettivamente a € 470,45 e € 541,89 per micro-prolattinoma e macro-prolattinoma. In entrambi i casi, il *driver* di costo associato alla spesa maggiore risulta la risonanza magnetica ipofisi con mezzo di contrasto, che costituisce da sola una spesa di € 247,50.

Tabella 14

Esami diagnostici e visite specialistiche erogate per l'inquadramento iniziale

Terapia con bromocriptina nel micro-prolattinoma

	N°	Costo/driver
Visita specialistica	2,40	€ 49,58
Prolattina	1,40	€ 9,98
Tireotropina (TSH)	1,00	€ 5,46
Tiroxina libera (FT4)	0,60	€ 3,82
Ormone follicolo-stimolante (FSH)	1,00	€ 6,21
Ormone luteinizzante (LH)	1,00	€ 7,20
Estradiolo (E2) nelle donne	0,80	€ 3,64
Testosterone negli uomini	1,00	€ 4,89
Densitometria ossea	1,00	€ 15,75
Cortisolo	0,60	€ 4,67
IGF-I	1,00	€ 10,48
Risonanza magnetica ipofisi con mdc	1,00	€ 247,50
Esame campo visivo	0,60	€ 10,07
Emocromo	0,60	€ 1,90
Glicemia	0,60	€ 0,70
Sodio	0,60	€ 0,61
Potassio	0,60	€ 0,61
Colesterolo	0,60	€ 0,62
Vitamina D	0,80	€ 12,69

Creatinina	0,80	€ 0,90
Calcemia	1,00	€ 1,13
Fosfatemia	1,00	€ 1,46
Paratormone	1,00	€ 18,92
Ecocardiografia	1,00	€ 51,65
Totale		€ 470,45

Tabella 15

Esami diagnostici e visite specialistiche erogate per l'inquadramento iniziale

Terapia con bromocriptina nel macro-prolattinoma

	N°	Costo/driver
Visita specialistica	2,80	€ 57,85
Prolattina	1,20	€ 8,56
Tireotropina (TSH)	1,00	€ 5,46
Tiroxina libera (FT4)	1,00	€ 6,36
Ormone follicolo-stimolante (FSH)	0,80	€ 4,96
Ormone luteinizzante (LH)	0,80	€ 5,76
Estradiolo (E2) nelle donne	0,60	€ 2,73
Testosterone negli uomini	1,00	€ 4,89
Densitometria ossea	1,00	€ 31,50
Cortisolo	0,80	€ 6,23
IGF-I	1,00	€ 10,48
Risonanza magnetica ipofisi con mdc	1,00	€ 247,50
Esame campo visivo	1,00	€ 16,78
Emocromo	0,80	€ 2,53
Glicemia	0,80	€ 0,94
Sodio	0,80	€ 0,82

Potassio	0,80	€ 0,82
Colesterolo	0,80	€ 0,83
Vitamina D	0,80	€ 12,69
Creatinina	0,80	€ 0,90
Tomografia ottica computerizzata (OCT)	0,33	€ 40,14
Calcemia	1,00	€ 1,13
Fosfatemia	1,00	€ 1,46
Paratormone	1,00	€ 18,92
Ecocardiografia	1,00	€ 51,65
Totale		€ 541,89

2.1.3.3. *Follow-up*

L'analisi ha indagato la fase relativa al *follow-up* del paziente sottoposto a terapia farmacologica con bromocriptina, distinguendo tra:

- monitoraggio a breve termine (1° anno dall'inizio della terapia farmacologica);
- monitoraggio a medio termine (dal 2° al 5° anno dall'inizio della terapia farmacologica);
- monitoraggio a lungo termine (dopo il 5° anno dall'inizio della terapia farmacologica).

Dall'analisi è emerso che il costo medio annuale associato al monitoraggio a breve termine è pari, rispettivamente, a € 300,50 e € 667,92 per il micro-prolattinoma e macro-prolattinoma e a € 137,19 e € 339,23 per il monitoraggio a medio termine (tabelle 16-17). Nel lungo periodo (> 5 anni dall'inizio della terapia) tali costi annuali si riducono sensibilmente, assestandosi, rispettivamente, sui € 109,41 e € 209,49 per il micro-prolattinoma e macro-prolattinoma.

Tabella 16

Numero e tipologia di esami diagnostici e visite specialistiche erogate, su base annuale, per il *follow-up* del paziente sottoposto a terapia farmacologica con bromocriptina nel micro-prolattinoma

	Termine			Costo annuo totale		
	Breve (1° anno)	Medio (2°-5° anno)	Lungo (> 5° anno)	(1° anno)	(2°-5° anno)	(> 5° anno)
	N°/anno	N°/anno	N°/anno			
Visita specialistica	2,80	1,40	0,50	€ 57,85	€ 28,92	€ 10,33
Prolattina	3,60	1,40	0,70	€ 25,67	€ 9,98	€ 4,99
Densitometria ossea	0,20	0,33	0,20	€ 6,30	€ 10,50	€ 6,30
Risonanza magnetica ipofisi con mdc	0,80	0,33	0,33	€ 198,00	€ 82,50	€ 82,50
Vitamina D	0,80	0,33	0,33	€ 12,69	€ 5,29	€ 5,29
Totale				€ 300,50	€ 137,19	€ 109,41

Tabella 17

Numero e tipologia di esami diagnostici e visite specialistiche erogate, su base annuale, per il *follow-up* del paziente sottoposto a terapia farmacologica con bromocriptina nel macro-prolattinoma

	Termine			Costo annuo totale		
	Breve (1° anno)	Medio (2°-5° anno)	Lungo (> 5° anno)	(1° anno)	(2°-5° anno)	(> 5° anno)
	N°/anno	N°/anno	N°/anno			
Visita specialistica	3,80	2,00	0,80	€ 78,51	€ 41,32	€ 16,53

Prolattina	3,80	1,60	0,80	€ 27,09	€ 11,41	€ 5,70
Tiroxina libera (FT4)	1,40	0,80	0,33	€ 8,91	€ 5,09	€ 2,12
Densitometria ossea	0,20	0,50	0,26	€ 6,30	€ 15,75	€ 8,19
Cortisolo	1,20	0,80	0,60	€ 9,35	€ 6,23	€ 4,67
Risonanza magnetica ipofisi	1,80	0,76	0,43	€ 445,50	€ 188,10	€ 107,25
Esame campo visivo	1,60	0,60	0,33	€ 26,85	€ 10,07	€ 5,59
Vitamina D	0,80	0,70	0,66	€ 12,69	€ 11,10	€ 10,47
Emocromo	0,80	0,80	0,80	€ 2,53	€ 2,53	€ 2,53
Antigene prostatico specifico	0,60	0,70	0,64	€ 2,22	€ 2,59	€ 2,37
Testosterone (negli uomini)	1,60	1,00	0,80	€ 7,82	€ 4,89	€ 3,91
Tomografia ottica computerizzata	0,33	0,33	0,33	€ 40,14	€ 40,14	€ 40,14
Totale				€ 667,92	€ 339,23	€ 209,49

2.1.3.4. Costi indiretti

L'analisi dei costi associati all'erogazione della terapia farmacologica basata su bromocriptina ha, infine, incluso l'aspetto relativo alle perdite di produttività sostenute dal paziente e associate alla realizzazione dell'intervento. In particolare, dall'analisi è emerso che in media i giorni di assenza dal lavoro dei pazienti assistiti nelle aree urbane fosse pari a 3,57, categoria alla quale afferirebbe il 42,86% dei pazienti, mentre per coloro che sono assistiti nelle aree extra-urbane i giorni di lavoro persi su base annuale associati all'erogazione

della terapia sarebbero pari a 3,71. Considerando una media di ore lavorative/die pari a 5, indipendentemente dalla classe lavorativa di appartenenza, e pesando tale dato per il numero di giornate lavorative perse, è stato possibile stimare che la perdita di produttività complessiva associata all'erogazione della terapia farmacologica con bromocriptina è pari, rispettivamente, a € 107,51 e € 149,08 per i pazienti assistiti in area urbana ed extra-urbana e complessivamente pari a € 256,59 su base annuale (tabella 18).

Tabella 18			
Perdita di produttività del paziente stratificata per area di assistenza – Bromocriptina			
	N° giorni/anno	%	Costo/driver
N° giorni di assenza da lavoro - paziente (area urbana)	3,57	42,86%	€ 107,51
N° giorni di assenza da lavoro - paziente (area rurale)	3,71	57,14%	€ 149,08
Totale		100,00%	€ 256,59

2.1.3.5. Costo totale

La tabella 19 riporta le varie voci di costo analizzate associate all'erogazione della strategia farmacologica basata su bromocriptina. Come è possibile osservare, il costo complessivo al primo anno è pari, rispettivamente, a € 1.129,09 e € 1.636,21 nel micro-prolattinoma e macro-prolattinoma. La voce di costo associata alla maggiore spesa risulta quella relativa agli esami/visite a cui il paziente si sottopone per l'inquadramento iniziale (€ 470,45) nel micro-prolattinoma e al *follow-up* nel macro-prolattinoma (€ 667,92). Dal 2° al 5° anno di trattamento il costo annuale ammonta a € 466,69 e € 737,00 nei due sottogruppi, con la voce relativa ai costi indiretti che si configura come quella associata alla spesa maggiore nel micro-prolattinoma (€ 256,59) ed il *follow-up* nel macro-prolattinoma (€ 339,23). Tali costi subiscono una riduzione dopo il quinto anno dall'inizio della terapia, assestandosi su una spesa pari, rispettivamente, a € 438,91 e € 607,26 nel micro-prolattinoma e macro-prolattinoma.

Tabella 19			
Costo totale intervento – Bromocriptina			
	1° anno	Anni successivi (2-5)	Anni successivi (> 5)
Micro-prolattinoma			
Farmaco	€ 101,54	€ 72,91	€ 72,91
Prima visita	€ 470,45	N/A	N/A
<i>Follow-up</i>	€ 300,50	€ 137,19	€ 109,41
Costi indiretti	€ 256,59	€ 256,59	€ 256,59
Totale	€ 1.129,09	€ 466,69	€ 438,91
Macro-prolattinoma			
Farmaco	€ 169,81	€ 141,18	€ 141,18
Prima visita	€ 541,89	N/A	N/A
<i>Follow-up</i>	€ 667,92	€ 339,23	€ 209,49
Costi indiretti	€ 256,59	€ 256,59	€ 256,59
Totale	€ 1.636,21	€ 737,00	€ 607,26

2.1.4. Temozolomide

Pesando il consumo dei *driver* considerati nell'analisi per il loro costo unitario, l'analisi ha permesso di individuare la spesa totale delle categorie di spesa indagate in merito alla gestione del paziente con macroprolattinoma mediante il ricorso all'alternativa farmacologica temozolomide.

2.1.4.1. Costo del farmaco

Per quanto concerne il consumo di risorse associato all'acquisizione del farmaco, la tabella 20 riporta la posologia media giornaliera di temozolomide, pari a 241,67 mg ed associata a un costo giornaliero pari a € 174,83. Dalla *survey* è emerso che la durata della terapia risulta in media pari a 5,17 giorni, per un costo del singolo ciclo terapeutico pari a € 903,43. I cicli a cui il paziente si sottopone sono in media 6,14 e rappresentano una spesa complessiva per la strategia basata su temozolomide pari a € 5.549,61.

Tabella 20		
Terapia farmacologica con temozolomide		
		Costo
Posologia temozolomide (mg/die)	241,67	€ 174,83
Durata terapia (giorni/mese)	5,17	€ 903,43
N° cicli terapia/anno (media)	6,14	€ 5.549,61

2.1.4.2. Prima visita

La tabella 21 riporta la tipologia e la frequenza di esami diagnostici e visite specialistiche che vengono erogate per l'inquadramento iniziale del paziente. Il costo totale di tale fase risulta pari a € 1.130,51. Come per i due precedenti trattamenti, il *driver* di costo associato alla spesa maggiore risulta la risonanza magnetica dell'ipofisi con mezzo di contrasto, che costituisce da sola una spesa di € 671,79.

Tabella 21**Esami diagnostici e visite specialistiche erogate per l'inquadramento iniziale****Terapia con temozolomide nel macro-prolattinoma**

	N°	Costo unitario
Visita specialistica	5,71	€ 118,06
Prolattina	5,57	€ 39,72
Tireotropina (TSH)	2,57	€ 14,04
Tiroxina libera (FT4)	2,71	€ 17,27
Ormone follicolo-stimolante (FSH)	2,00	€ 12,41
Ormone luteinizzante (LH)	2,00	€ 14,39
Estradiolo (E2) nelle donne	1,57	€ 7,16
Testosterone negli uomini	2,29	€ 11,18
Densitometria ossea	0,71	€ 22,50
Cortisolo	2,71	€ 21,14
IGF-I	1,57	€ 16,48
Risonanza magnetica ipofisi con mdc	2,71	€ 671,79
Esame campo visivo	3,00	€ 50,34
Emocromo	8,14	€ 25,80
Glicemia	4,71	€ 5,53
Sodio	4,71	€ 4,81
Potassio	4,71	€ 4,81
Colesterolo	2,20	€ 2,28
Vitamina D	1,86	€ 29,45
Creatinina	3,57	€ 4,03
Aspartato amino-transferasi (AST)	7,00	€ 7,26
Alanina amino-transferasi (ALT)	7,00	€ 6,98
Gamma-glutamil transferasi (GGT)	7,00	€ 7,90

ossea						
Cortisolo	3,29	2,20	1,80	€ 25,60	€ 17,14	€ 14,02
Risonanza magnetica ipofisi con mdc	2,50	2,00	2,00	€ 618,75	€ 495,00	€ 495,00
Esame campo visivo	2,29	2,00	1,80	€ 38,35	€ 33,56	€ 30,20
Vitamina D	1,71	2,00	1,80	€ 27,19	€ 31,72	€ 28,55
Emocromo	4,14	2,40	1,80	€ 13,12	€ 7,60	€ 5,70
PSA (negli uomini)	0,86	0,80	0,80	€ 3,18	€ 2,97	€ 2,97
Testosterone (negli uomini)	1,86	2,00	1,60	€ 9,08	€ 9,78	€ 7,82
Tomografia ottica computerizzata (OCT)	0,60	0,60	0,60	€ 72,25	€ 72,25	€ 72,25
Totale				€ 994,91	€ 795,75	€ 757,47

2.1.4.4. Monitoraggio sicurezza

L'analisi dei costi associati alla strategia terapeutica basata su temozolomide ha previsto anche l'indagine in merito agli esami riguardanti il monitoraggio aggiuntivo di sicurezza, a cui il paziente si sottopone successivamente al ciclo terapeutico. I risultati di tale indagine specifica sono riportati in tabella 23: il costo complessivo associato a tale fase risulta dunque pari a € 52,54.

Tabella 23

Numero e tipologia di esami diagnostici e visite specialistiche erogate, su base annuale, per il *follow-up* aggiuntivo di sicurezza del paziente sottoposto a terapia farmacologica con temozolomide

	N°	Costo/driver
Emocromo	3,40	€ 10,77
Glicemia	3,40	€ 3,99
Elettroforesi sierica	3,20	€ 13,54
Transaminasi (AST/ALT)	3,20	€ 6,51
Fosfatasi alcalina	3,40	€ 3,54
Gamma-GT	3,40	€ 3,84
Bilirubina	3,40	€ 3,84
Sodio	3,40	€ 3,47
Potassio	3,40	€ 3,47
Creatinina	3,40	€ 3,84
Esame delle urine	3,20	€ 6,96
Totale		€ 63,76

2.1.4.4. Costi indiretti

L'analisi dei costi associati all'erogazione della terapia farmacologica basata su temozolomide ha, infine, incluso l'aspetto relativo alle perdite di produttività sostenute dal paziente e associate alla realizzazione dell'intervento. In particolare, dall'analisi è emerso che in media i giorni di assenza dal lavoro dei pazienti assistiti nelle aree urbane fosse pari a 3,57, categoria alla quale afferirebbero il 42,86% dei pazienti, mentre per coloro che sono assistiti nelle aree extra-urbane i giorni di lavoro persi su base annuale associati all'erogazione della terapia sarebbero pari a 3,71. Considerando una media di ore lavorative/die pari a 5, indipendentemente dalla classe lavorativa di appartenenza, e pesando tale dato per il numero di giornate lavorative perse, è stato possibile stimare la perdita di produttività complessiva associata all'erogazione della terapia farmacologica con temozolomide pari, rispettivamente, a € 107,51 e € 149,08 per i pazienti assistiti in

area urbana ed extra-urbana e complessivamente pari a € 256,59 su base annuale (tabella 24).

Tabella 24			
Perdita di produttività del paziente stratificata per area di assistenza – Temozolomide			
	N° giorni/anno	%	Costo/driver
N° giorni di assenza dal lavoro - paziente (area urbana)	3,57	42,86%	€ 107,51
N° giorni di assenza dal lavoro - paziente (area rurale)	3,71	57,14%	€ 149,08
Totale		100,00%	€ 256,59

2.1.4.5. Costo totale

La tabella 25 riporta le varie voci di costo analizzate associate all'erogazione della strategia farmacologica basata su temozolomide. Come è possibile osservare, il costo complessivo al primo anno è pari a € 7.727,58. La voce di costo associata alla maggiore spesa risulta quella relativa al farmaco (€ 5.549,61). Dal 2° al 5° anno di trattamento il costo annuale ammonta a € 1.052,34 con la voce relativa al *follow-up* che si configura come quella associata alla spesa maggiore (€ 795,75). Tali costi subiscono una riduzione dopo il quinto anno dall'inizio della terapia, assestandosi su una spesa pari a € 1.014,07.

Tabella 25			
Costo totale intervento – Temozolomide			
	1° anno	Anni successivi (2-5)	Anni successivi (> 5)
Farmaco	€ 5.549,61	N/A	N/A
Prima visita	€ 1.130,51	N/A	N/A
<i>Follow-up</i>	€ 994,91	€ 795,75	€ 757,47
Esami sicurezza	€ 63,76	N/A	N/A
Costi indiretti	€ 256,59	€ 256,59	€ 256,59
Totale	€ 7.738,80	€ 1.052,34	€ 1.014,07

2.1.5. Chirurgia endoscopica

Pesando il consumo dei *driver* considerati nell'analisi per il loro costo unitario, l'analisi ha permesso di individuare la spesa totale delle categorie di spesa indagate in merito alla gestione del paziente con prolattinoma mediante il ricorso alla chirurgia endoscopica.

2.1.5.1. Procedure di pre-ospedalizzazione

Per quanto concerne il consumo di risorse associato alla fase di pre-ospedalizzazione del paziente, la tabella 26 riporta il numero e la tipologia di esami diagnostici e visite specialistiche che vengono erogate in tale fase, il cui costo totale ammonta a € 498,60.

Tabella 26		
Costo procedure di pre-ospedalizzazione – Chirurgia endoscopica		
	N°	Costo/driver
Visita anestesiológica	1,00	€ 20,66
Elettrocardiogramma	1,00	€ 11,62
Radiografia torace	1,00	€ 15,49
Risonanza magnetica ipofisi con mdc	0,71	€ 176,79
Tomografia computerizzata cranio (TC)	1,00	€ 120,42
Tomografia ottica computerizzata (OCT)	1,00	€ 74,88
Visita otorino	1,14	€ 23,61
Emocromo	1,29	€ 4,07
Creatinina	1,29	€ 1,45
Esami della coagulazione (AP, PTT)	1,00	€ 5,70
Colinesterasi	0,80	€ 1,09
Esame delle urine	1,00	€ 2,17
Visita oculistica con esame del campo visivo	1,00	€ 37,44
Sodio	1,00	€ 1,02

Potassio	1,00	€ 1,02
Glicemia	1,00	€ 1,17
Totale		€ 498,60

2.1.5.2. Terapia farmacologica

Per quanto concerne il consumo di risorse associato all'acquisizione delle alternative farmacologiche utilizzate durante l'intervento di chirurgia endoscopica, la tabella 27 riporta la posologia media ed il tasso di ricorso per ciascun intervento ai principi attivi afferenti alle diverse macro-categorie farmacologiche. La spesa complessiva relativa all'acquisizione di tali farmaci risulta pari a € 29,58.

Tabella 27			
Costo terapia farmacologica impiegata durante l'intervento – Chirurgia endoscopica			
	% utilizzo	mg/intervento (medio)	Costo/principio attivo
Antibiotici			
Cefazolina	93,33%	1.334,00	€ 2,02
Vancomicina	6,67%	1.000,00	€ 1,21
Amoxicillina-clavulanico	0,00%	2.500,00	€ 0,00
Corticosteroidi			
Idrocortisone	22,50%	150,00	€ 0,27
Oppioidi			
Fentanile	100,00%	0,21	€ 1,17
Anestetici			
Remifentanil	100,00%	3,94	€ 22,39
Propofol	100,00%	175,00	€ 2,52
Sevoflurano (mL)	0,00%	250,00	€ 0,00
Totale			€ 29,58

2.1.5.3. Durata intervento e degenza ospedaliera

L'analisi ha indagato la durata media dell'intervento di chirurgia endoscopica, nonché il numero medio di giorni di degenza del paziente presso la struttura ospedaliera. In particolare, dall'analisi è emerso che la durata dell'intervento è pari a 105,71 minuti e la degenza ospedaliera è pari a 4,86 giorni. Valorizzando tale durata della degenza con la tariffa riportata in tabella 1 (€ 674), è stato possibile stimare un costo complessivo della permanenza del paziente presso la struttura pari a € 3.273,71.

2.1.5.4. Professionisti sanitari e struttura

La tabella 28 riporta quanto emerso dalla somministrazione del questionario in termini di impegno da parte dei professionisti sanitari che intervengono durante la realizzazione di un intervento di chirurgia endoscopica. In particolare, l'intervento prevede la partecipazione in media di 2,29 chirurghi, 1,57 infermieri, 1,29 anestesisti, 1 assistente (operatore sanitario) e 1 ferrista, impegnati per un tempo medio di 105,71 minuti. La determinazione di tali parametri, pesati per il rispettivo costo unitario, ha consentito la determinazione di un costo medio di erogazione dell'intervento in termini di impegno da parte dei professionisti pari a € 312,82. Pesando il costo di utilizzo della sala operatoria (€ 1.225,66) per la durata dell'intervento, è stato possibile stimare il costo complessivo della procedura pari a € 2.472,32.

Tabella 28		
Costo professionisti sanitari che intervengono durante l'intervento e di struttura		
Chirurgia endoscopica		
Professionista sanitario	N°	Costo/driver
Medico	2,29	€ 139,97
Infermiere	1,57	€ 44,53
Anestesista	1,29	€ 78,73
Assistente	1,00	€ 24,79
Ferrista	1,00	€ 24,79
Sub-totale		€ 312,82

Costo sala operatoria		€ 2.159,50
Totale		€ 2.472,32

2.1.5.5. Controlli post-operatori

La tabella 29 riporta il numero e la tipologia di esami e visite specialistiche che vengono erogate nella fase post-operatoria dell'intervento di chirurgia endoscopica. Da quanto emerso dall'analisi in termini di ricorso alle risorse sanitarie, è stato possibile valorizzare economicamente tale fase del percorso assistenziale, che risulta associata a un costo complessivo pari a € 220,11.

Tabella 29		
Numero e tipologia di esami e visite specialistiche erogate in fase post-operatoria		
Chirurgia endoscopica		
	N°	Costo/driver
Risonanza magnetica ipofisi con mdc	0,57	€ 141,43
Tomografia computerizzata del capo	0,31	€ 37,85
Sodiemia	3,43	€ 3,50
Sodiuria	0,71	€ 1,55
Potassiemia	3,43	€ 3,50
Potassiuria	0,80	€ 0,82
Osmolalità plasmatica (glicemia, azotemia, sodio)	1,43	€ 4,75
Cortisolo	1,14	€ 8,90
Tiroxina libera (FT4)	0,57	€ 3,64
Prolattina	1,14	€ 8,15
Endoscopia nasale	0,43	€ 6,04
Totale		€ 220,11

2.1.5.6. Complicanze chirurgiche

Per quanto concerne gli interventi chirurgici, un ulteriore ambito di analisi è stato quello relativo alle complicanze post-intervento, in cui si è indagato, in particolare, la spesa relativa a:

- *follow-up* aggiuntivo in termini di visite/esami diagnostici specifici;
- terapie farmacologiche aggiuntive per la gestione delle complicanze chirurgiche;
- gestione delle patologie iatrogene correlate alle complicanze.

2.1.5.6.1. *Follow-up* aggiuntivo

Dall'analisi è emerso che il *follow-up* aggiuntivo per il monitoraggio delle complicanze post-operatorie si sostanzia con un numero medio di 1,20 visite oculistiche in più rispetto alla normale osservazione del paziente, nonché con 1,14 esami del campo visivo. Tali esami comportano un incremento della spesa associabile all'intervento di chirurgia endoscopica pari a € 43,97 (tabella 30).

Tabella 30		
Numero e tipologia di esami e visite specialistiche erogate per il monitoraggio del paziente con complicanze chirurgiche		
	N°/anno	Costo/driver
Visita oculistica	1,20	€ 24,79
Campo visivo	1,14	€ 19,18
Totale		€ 43,97

2.1.5.6.2. Terapie farmacologiche aggiuntive per la gestione del diabete insipido

Per quanto concerne il ricorso alle alternative farmacologiche per la gestione delle complicanze correlate all'intervento di chirurgia endoscopica, dall'analisi emerge che il 60% di tali trattamenti ha natura transitoria, mentre il restante 40% ha natura permanente. In caso di complicanza transitoria, è stata stimata che la durata della terapia è pari a 7 mesi per quanto riguarda la desmopressina nel diabete insipido e a 4 mesi per quanto concerne il cortisone (tabella 31). Il farmaco associato al costo maggiore su base annuale risulta la

desmopressina (€ 55,73), mentre la tiroxina è il principio attivo correlato al costo più modesto (€ 5,65). In generale, la gestione farmacologica delle complicanze transitorie comporta un costo di € 28,91, mentre la spesa associata alla gestione delle complicanze permanenti è stata stimata pari a € 114,63, per un costo complessivo al primo anno dalla realizzazione dell'intervento di € 143,54.

Tabella 31

Tipologia e posologia media delle terapie farmacologiche per la gestione delle complicanze correlate all'intervento di chirurgia endoscopica

	Durata media (mesi)	%	Transitorie (60%)	Permanenti (40%)	Totale
Desmopressina	7,00	9,86%	€ 26,01	€ 29,72	€ 55,73
Cortisone	4,00	8,75%	€ 2,90	€ 5,81	€ 8,71
Testosterone negli uomini		21,00%	N/A	€ 48,83	€ 48,83
Estro-progestinici nelle donne		11,00%	N/A	€ 24,62	€ 24,62
Tiroxina		12,60%	N/A	€ 5,65	€ 5,65
Totale			€ 28,91	€ 114,63	€ 143,54

2.1.5.6.3. Altre patologie iatrogene – Fistole liquorali e meningiti

Infine, per quanto riguarda il costo di gestione delle patologie iatrogene correlate all'intervento di chirurgia endoscopica, è stato stimato il costo di gestione della fistola liquorale e della meningite.

In particolare, per quanto concerne la fistola liquorale, tale complicanza avviene nel 5,71% dei casi e prevede una gestione mediante trattamento farmacologico basato su acetazolamide, per una durata totale di tre giorni a una posologia di 350 mg/die. Nel 22,50% dei pazienti è necessario il drenaggio liquorale lombare, mentre la totalità dei pazienti è gestita mediante iniezioni di colla di fibrina. Infine, nel 19% dei pazienti è necessario il re-intervento. La gestione della fistola liquorale comporta dunque un costo aggiuntivo pari a € 1.713,84 e un

aumento del costo medio di gestione del paziente che si sottopone a chirurgia endoscopica pari a € 97,93.

Per quanto concerne la meningite, tale complicanza è stata stimata verificarsi nello 0,44% dei casi e comporta una gestione mediante realizzazione di due rachicentesi e una terapia antibiotica della durata di 15 giorni. Inoltre, nell'80% dei casi di meningite è necessario un re-intervento. Tali procedure comportano un costo aggiuntivo pari a € 5.420,44 e un aumento del costo medio di gestione di € 24,00.

In generale l'insorgenza di fistole liquorali e meningiti comporta un costo totale pari a € 7.134,28 e un aumento del costo medio di gestione del paziente trattato mediante chirurgia endoscopica pari a € 121,94 (tabella 32).

Tabella 32					
Tasso di insorgenza e costo di gestione delle fistole liquorali e meningiti correlate all'intervento di chirurgia endoscopica					
	Frequenza	Giorni	Dose/die	Costo/driver	Costo/driver pesato
Fistola liquorale (%)					5,71%
Acetazolamide	N/A	3,00	350,00	€ 1,06	€ 0,06
Drenaggio liquorale lombare	22,50%	N/A	N/A	€ 34,86	€ 1,99
Iniezione colla di fibrina	N/A	3,00	N/A	€ 538,74	€ 30,79
Re-intervento	19,00%	N/A	N/A	€ 1.139,19	€ 65,10
Subtotale Fistola Liquorale				€ 1.713,84	€ 97,93
Meningite (%)					0,44%
Rachicentesi	2,00	N/A	N/A	€ 420,00	€ 1,86
Meropenem	N/A	15,00	1000,00	€ 203,86	€ 0,90
Re-intervento	80,00%	N/A	N/A	€ 4.796,58	€ 21,24
Subtotale Meningite				€ 5.420,44	€ 24,00
Totale				€ 7.134,28	€ 121,94

2.1.5.7. *Follow-up* – 1° mese

La tabella 33 riporta i risultati relativi al monitoraggio della condizione clinica del paziente nel mese successivo alla realizzazione dell'intervento di chirurgia endoscopica. Tale fase risulta associata a un costo complessivo pari a € 119,88.

Tabella 33		
Numero e tipologia di esami diagnostici e visite specialistiche erogate nel mese successivo alla realizzazione dell'intervento di chirurgia endoscopica		
	N°	Costo/driver
Cortisolo	1,14	€ 8,90
Tiroxina libera (FT4)	1,14	€ 7,27
Prolattina	1,14	€ 8,15
Visita endocrinologica	1,00	€ 20,66
Visita otorino	0,57	€ 11,81
Visita neurochirurgica	1,14	€ 23,61
Testosterone negli uomini	0,86	€ 8,38
Estradiolo nelle donne	0,60	€ 5,46
Sodiemia	1,43	€ 1,46
ACTH test	0,40	€ 7,40
Campo visivo	1,00	€ 16,78
Totale		€ 119,88

2.1.5.8. *Follow-up* successivo

L'analisi ha indagato sulla fase relativa al *follow-up* del paziente sottoposto a intervento di chirurgia endoscopica, distinguendo tra:

- monitoraggio a breve termine (1° anno dall'intervento);
- monitoraggio a medio termine (dal 2° al 5° anno dall'intervento);

ipotizzati per il paziente ammontino a 13,86, per una perdita di produttività a carico del paziente di € 1.314,51 (tabella 36).

Tabella 36		
Perdita di produttività del paziente/care-giver– Chirurgia endoscopica		
% pazienti con care-giver	6,50%	€ 85,44
Giorni di convalescenza ipotizzati	13,86	€ 1.314,51

2.1.5.10. Costo totale

Le tabelle 37-38 riportano le varie voci di costo analizzate associate alla realizzazione dell'intervento di chirurgia endoscopica, rispettivamente nel micro-prolattinoma e nel macro-prolattinoma. Come è possibile osservare, il costo complessivo al primo anno è pari, rispettivamente, a € 8.818,75 e € 8.897,45 nel micro-prolattinoma e macro-prolattinoma. La voce di costo associata alla maggiore spesa risulta quella relativa all'intervento (€ 5.995,72). Dal 2° al 5° anno dopo l'intervento il costo annuale ammonta a € 319,91 e € 517,73 nei due sottogruppi, con la voce relativa al *follow-up* che si configura come quella associata alla spesa maggiore (€ 205,27 nel micro-prolattinoma e € 403,10 nel macro-prolattinoma). Tali costi subiscono una riduzione dal quinto anno dopo l'intervento, assestandosi su una spesa pari, rispettivamente, a € 294,64 e € 422,93 nel micro-prolattinoma e macro-prolattinoma.

Tabella 37			
Costo totale intervento – Chirurgia endoscopica micro-prolattinoma			
	1° anno	Anni successivi (2-5)	Anni successivi (> 5)
Procedure di pre-ospedalizzazione	€ 498,60	N/A	N/A
Intervento	€ 5.995,72	N/A	N/A
Terapia farmacologica	€ 29,58	N/A	N/A
Degenza ospedaliera	€ 3.273,71	N/A	N/A
Professionisti sanitari	€ 312,82	N/A	N/A

Sala operatoria	€ 2.159,50	N/A	N/A
Controlli post-operatori	€ 220,11	N/A	N/A
Complicanze chirurgiche	€ 309,45	€ 114,63	€ 114,63
<i>Follow-up</i> aggiuntivo	€ 43,97	N/A	N/A
Terapia farmacologica aggiuntiva	€ 143,54	€ 114,63	€ 114,63
Patologie iatrogene	€ 121,94	N/A	N/A
<i>Follow-up</i> - 1° mese	€ 119,88	N/A	N/A
<i>Follow-up</i> successivo	€ 495,14	€ 205,27	€ 180,00
Costi indiretti	€ 1.399,95	N/A	N/A
Paziente	€ 1.314,51	N/A	N/A
<i>Care-giver</i>	€ 85,44	N/A	N/A
Totale	€ 8.818,75	€ 319,91	€ 294,64

Tabella 38

Costo totale intervento – Chirurgia endoscopica macro-prolattinoma

	1° anno	Anni successivi (2-5)	Anni successivi (>5)
Procedure di pre-ospedalizzazione	€ 498,60	N/A	N/A
Intervento	€ 5.995,72	N/A	N/A
Terapia farmacologica	€ 29,58	N/A	N/A
Degenza ospedaliera	€ 3.273,71	N/A	N/A
Professionisti sanitari	€ 312,82	N/A	N/A
Sala operatoria	€ 2.159,50	N/A	N/A
Controlli post-operatori	€ 220,11	N/A	N/A
Complicanze chirurgiche	€ 309,45	€ 114,63	€ 114,63
<i>Follow-up</i> aggiuntivo	€ 43,97	N/A	N/A
Terapia farmacologia aggiuntiva	€ 143,54	€ 114,63	€ 114,63
Patologie iatrogene	€ 121,94	N/A	N/A

<i>Follow-up - 1° mese</i>	€ 119,88	N/A	N/A
<i>Follow-up successivo</i>	€ 573,85	€ 403,10	€ 308,29
Costi indiretti	€ 1.399,95	N/A	N/A
Paziente	€ 1.314,51	N/A	N/A
<i>Care-giver</i>	€ 85,44	N/A	N/A
Totale	€ 8.897,45	€ 517,73	€ 422,93

2.1.6. Chirurgia microscopica

Pesando il consumo dei *driver* considerati nell'analisi per il loro costo unitario, l'analisi ha permesso di individuare la spesa totale delle categorie di spesa indagate in merito alla gestione del paziente con prolattinoma mediante il ricorso alla chirurgia microscopica.

2.1.6.1. Procedure di pre-ospedalizzazione

Per quanto concerne il consumo di risorse associato alla fase di pre-ospedalizzazione del paziente, la tabella 39 riporta il numero e la tipologia di esami diagnostici e visite specialistiche che vengono erogate in tale fase, il cui costo totale ammonta a € 445,76.

Tabella 39		
Costo procedure di pre-ospedalizzazione – Chirurgia microscopica		
	N°	Costo/driver
Visita anestesiológica	1,00	€ 20,66
Elettrocardiogramma	1,00	€ 11,62
Radiografia torace	1,00	€ 15,49
Risonanza magnetica ipofisi con mdc	0,50	€ 123,75
Tomografia computerizzata cranio (TC)	1,00	€ 120,42
Tomografia ottica computerizzata (OCT)	1,00	€ 74,88
Visita otorino	1,25	€ 25,83
Emocromo	1,50	€ 4,75
Creatinina	1,50	€ 1,69
Esami della coagulazione (AP, PTT)	1,00	€ 5,70
Colinesterasi	1,00	€ 1,36
Esame delle urine	1,00	€ 2,17
Visita oculistica con esame del campo visivo	1,00	€ 37,44
Totale		€ 445,76

2.1.6.2. Terapia farmacologica

Per quanto concerne il consumo di risorse associato all'acquisizione delle alternative farmacologiche utilizzate durante l'intervento di chirurgia microscopica, la tabella 40 riporta la posologia media e il tasso di ricorso per ciascun intervento ai principi attivi afferenti alle tre macro-categorie farmacologiche. La spesa complessiva relativa all'acquisizione di tali farmaci risulta pari a € 29,58.

Tabella 40			
Costo terapia farmacologica impiegata durante l'intervento – Chirurgia microscopica			
	% utilizzo	mg/intervento (medio)	Costo/principio attivo
Antibiotici			
Cefazolina	93,33%	1.334,00	€ 2,02
Vancomicina	6,67%	1.000,00	€ 1,21
Amoxicillina-clavulanico	0,00%	2.500,00	€ 0,00
Corticosteroidi			
Idrocortisone	22,50%	150,00	€ 0,27
Oppioidi			
Fentanile	100,00%	0,21	€ 1,17
Anestetici			
Remifentanil	100,00%	3,94	€ 22,39
Propofol	100,00%	175,00	€ 2,52
Sevoflurano (mL)	0,00%	250,00	€ 0,00
Totale			€ 29,58

2.1.6.3. Durata intervento e degenza ospedaliera

L'analisi ha indagato la durata media dell'intervento di chirurgia microscopica, nonché il numero medio di giorni di degenza del paziente presso la struttura ospedaliera. In particolare, dall'analisi è emerso che la durata dell'intervento è pari a 107,50 minuti e la degenza ospedaliera è pari a 5,00 giorni. Valorizzando tale durata

della degenza con la tariffa riportata in tabella 1 (€ 674), è stato possibile stimare un costo complessivo della permanenza del paziente presso la struttura pari a € 3.370,00.

2.1.6.4. Professionisti sanitari e struttura

La tabella 41 riporta quanto emerso dalla somministrazione del questionario in termini di impegno da parte dei professionisti sanitari che intervengono durante la realizzazione di un intervento di chirurgia microscopica. In particolare, l'intervento prevede la partecipazione in media di 1,75 chirurghi, 2,00 infermieri, 1,50 anestesisti, 1 assistente (operatore sanitario) e 1 ferrista, impegnati per un tempo medio di 107,50 minuti. La determinazione di tali parametri, pesati per il rispettivo costo unitario, ha consentito la determinazione di un costo medio di erogazione dell'intervento in termini di impegno da parte dei professionisti pari a € 310,44. Pesando il costo di utilizzo della sala operatoria (€ 1.225,66) per la durata dell'intervento, è stato possibile stimare il costo complessivo della procedura pari a € 2.470,41.

Tabella 41		
Costo professionisti sanitari che intervengono durante l'intervento e di struttura		
Chirurgia microscopica		
Professionista sanitario	N°	Costo/driver
Medico	1,75	€ 108,98
Infermiere	2,00	€ 57,63
Anestesista	1,50	€ 93,41
Assistente	1,00	€ 25,21
Ferrista	1,00	€ 25,21
Sub-totale		€ 310,44
Costo sala operatoria		€ 2.159,97
Totale		€ 2.470,41

2.1.6.5. Controlli post-operatori

La tabella 42 riporta il numero e la tipologia di esami e visite specialistiche che vengono erogate nella fase post-operatoria dell'intervento di chirurgia microscopica. Da quanto emerso dall'analisi in termini di ricorso alle risorse sanitarie, è stato possibile valorizzare economicamente tale fase del percorso assistenziale che risulta associata a un costo complessivo pari a € 321,75.

Tabella 42		
Numero e tipologia di esami e visite specialistiche erogate nella fase post-operatoria		
Chirurgia microscopica		
	N°	Costo/driver
Risonanza magnetica ipofisi con mdc	1,00	€ 247,50
Tomografia computerizzata del capo	0,25	€ 30,11
Sodiemia	1,75	€ 1,79
Sodiuria	0,75	€ 1,63
Potassiemia	2,00	€ 2,04
Potassiuria	0,75	€ 0,77
Osmolalità plasmatica (glicemia, azotemia, sodio)	2,00	€ 6,64
Cortisolo	1,50	€ 11,69
Tiroxina libera (FT4)	0,50	€ 3,18
Prolattina	1,50	€ 10,70
Endoscopia nasale	0,25	€ 3,53
Esame urine	1,00	€ 2,17
Totale		€ 321,75

2.1.6.6. Complicanze chirurgiche

Per quanto concerne gli interventi chirurgici, un ulteriore ambito di analisi è stato quello relativo alle complicanze post-intervento in cui si è indagato, in particolare, la spesa relativa a:

- *follow-up* aggiuntivo in termini di visite/esami diagnostici specifici;
- terapie farmacologiche aggiuntive per la gestione delle complicanze chirurgiche;
- gestione delle patologie iatrogene correlate alle complicanze.

2.1.6.6.1. *Follow-up* aggiuntivo

Dall'analisi è emerso che il *follow-up* aggiuntivo per il monitoraggio delle complicanze post-operatorie si sostanzia con un numero medio di 1,25 visite oculistiche in più rispetto alla normale osservazione del paziente, nonché con 1,25 esami del campo visivo. Tali esami comportano un incremento della spesa associabile all'intervento di chirurgia microscopica pari a € 46,80 (tabella 43).

Tabella 43		
Numero e tipologia di esami e visite specialistiche erogate per il monitoraggio del paziente con complicanze chirurgiche		
	N°/anno	Costo/driver
Visita oculistica	1,25	€ 25,83
Campo visivo	1,25	€ 20,98
Totale		€ 46,80

2.1.6.6.2. Terapie farmacologiche aggiuntive per la gestione del diabete insipido

Per quanto concerne il ricorso alle alternative farmacologiche per la gestione delle complicanze correlate all'intervento di chirurgia microscopica, dall'analisi emerge che il 60% di tali trattamenti ha natura transitoria, mentre il restante 40% ha natura permanente. In caso di complicanza transitoria, è stato stimato che la durata della terapia è pari a 6 mesi per quanto riguarda la desmopressina nel diabete insipido e a 4 mesi per quanto concerne il cortisone (tabella 44). Il farmaco associato al costo maggiore su base annuale risulta la desmopressina (€ 25,06), mentre la tiroxina è il principio attivo correlato al costo più modesto (€ 0,67). In generale, la gestione farmacologiche delle complicanze transitorie comporta un costo di € 13,23, mentre la spesa associata alla gestione delle complicanze permanenti è stata stimata pari a € 54,20, per un costo

complessivo al primo anno dalla realizzazione dell'intervento di € 67,43.

Tabella 44					
Tipologia e posologia media delle terapie farmacologiche per la gestione delle complicanze correlate all'intervento di chirurgia microscopica					
	Durata media (mesi)	%	Transitorie (60%)	Permanenti (40%)	Totale
Desmopressina	6,00	4,75%	€ 10,74	€ 14,32	€ 25,06
Cortisone	4,00	7,50%	€ 2,49	€ 4,98	€ 7,47
Testosterone negli uomini		7,50%	N/A	€ 17,44	€ 17,44
Estro-progestinici nelle donne		7,50%	N/A	€ 16,79	€ 16,79
Tiroxina		1,50%	N/A	€ 0,67	€ 0,67
Totale			€ 13,23	€ 54,20	€ 67,43

2.1.6.6.3. Altre patologie iatrogene – Fistole liquorali e meningiti

Infine, è stato stimato, per quanto riguarda il costo di gestione delle patologie iatrogene correlate all'intervento di chirurgia microscopica, il costo di gestione della fistola liquorale e della meningite.

In particolare, per quanto concerne la fistola liquorale, tale complicanza avviene nel 5,71% dei casi e prevede una gestione mediante trattamento farmacologico basato su acetazolamide, per una durata totale di tre giorni a una posologia di 350 mg/die. Nel 22,50% dei pazienti è necessario il drenaggio liquorale lombare, mentre la totalità dei pazienti è gestita mediante iniezioni di colla di fibrina. Infine, nel 19% dei pazienti è necessario il re-intervento. La gestione della fistola liquorale comporta dunque un costo aggiuntivo pari a € 1.757,92 e un aumento del costo medio di gestione del paziente che si sottopone a chirurgia microscopica pari a € 100,40.

Per quanto concerne la meningite, tale complicanza è stata stimata verificarsi nello 0,44% dei casi e comporta una gestione mediante realizzazione di due rachicentesi e una terapia antibiotica della durata di 15 giorni.

Inoltre, nell'80% dei casi di meningite è necessario un re-intervento. Tali procedure comportano un costo aggiuntivo pari a € 5.606,04 e un aumento del costo medio di gestione di € 24,68.

In generale l'insorgenza di fistole liquorali e meningiti comporta un costo totale pari a € 7.363,96 e un aumento del costo medio di gestione del paziente trattato mediante chirurgia microscopica pari a € 125,08 (tabella 45).

Tabella 45					
Tasso di insorgenza e costo di gestione delle fistole liquorali e meningiti correlate all'intervento di chirurgia microscopica					
	Frequenza	Giorni	Dose/die	Costo/driver	Costo/driver pesato
Fistola liquorale (%)					5,71%
Acetazolamide	N/A	3,00	350,00	€ 1,06	€ 0,06
Drenaggio liquorale lombare	22,50%	N/A	N/A	€ 34,86	€ 1,99
Iniezione colla di fibrina	N/A	3,00	N/A	€ 538,74	€ 30,79
Re-intervento	19,00%	N/A	N/A	€ 1.183,27	€ 67,56
Subtotale Fistola Liquorale				€ 1.757,92	€ 100,40
Meningite (%)					0,44%
Rachicentesi	2,00	N/A	N/A	€ 420,00	€ 1,86
Meropenem	N/A	15,00	1000,00	€ 203,86	€ 0,90
Re-intervento	80,00%	N/A	N/A	€ 4.982,17	€ 21,92
Subtotale Meningite				€ 5.606,44	€ 24,68
Totale				€ 7.363,96	€ 125,08

2.1.6.7. Follow-up – 1° mese

La tabella 46 riporta i risultati relativi al monitoraggio della condizione clinica del paziente nel mese successivo alla realizzazione dell'intervento di chirurgia microscopica. Tale fase risulta associata a un costo complessivo pari a € 88,97.

Tabella 46

Numero e tipologia di esami diagnostici e visite specialistiche erogate nel mese successivo alla realizzazione dell'intervento di chirurgia microscopica

	N°	Costo/driver
Cortisolo	1,00	€ 7,79
Tiroxina libera (FT4)	1,00	€ 6,36
Prolattina	1,00	€ 7,13
Visita endocrinologica	1,00	€ 20,66
Visita otorino	0,25	€ 5,17
Visita neurochirurgica	1,50	€ 30,99
Testosterone negli uomini	0,50	€ 2,45
Estradiolo nelle donne	0,50	€ 2,28
Sodiemia	1,50	€ 1,53
ACTH test	0,25	€ 4,62
Totale		€ 88,97

2.1.6.8. Follow-up successivo

L'analisi ha indagato sulla fase relativa al *follow-up* del paziente sottoposto a intervento di chirurgia microscopica distinguendo tra:

- monitoraggio a breve termine (1° anno dall'intervento);
- monitoraggio a medio termine (dal 2° al 5° anno dall'intervento);
- monitoraggio a lungo termine (dopo il 5° anno dall'intervento).

Dall'analisi è emerso che il costo medio annuale associato al monitoraggio a breve termine è, rispettivamente, pari a € 583,46 e € 588,94 per il micro-prolattinoma e macro-prolattinoma e a € 270,44 e € 392,77 per il monitoraggio a medio termine (tabelle 47-48). Nel lungo periodo (dopo i 5 anni dall'intervento) tali costi annuali si riducono sensibilmente, assestandosi, rispettivamente, sui € 262,76 e € 330,32 per il micro-prolattinoma e macro-prolattinoma.

Tiroxina libera (FT4)	2,75	1,75	1,75	€ 17,50	€ 11,14	€ 11,14
Prolattina	2,75	1,50	1,75	€ 19,61	€ 10,70	€ 12,48
Visita neurochirurgica	1,50	1,00	1,00	€ 30,99	€ 20,66	€ 20,66
Visita oculistica	2,25	1,50	1,50	€ 46,49	€ 30,99	€ 30,99
Testosterone negli uomini	2,75	1,75	1,50	€ 13,45	€ 8,56	€ 7,34
Estradiolo nelle donne	2,25	1,25	1,00	€ 10,25	€ 5,69	€ 4,55
Risonanza magnetica ipofisi con mdc	1,25	1,00	0,75	€ 309,38	€ 247,5	€ 185,63
Tomografia ottica computerizzata (OCT)	0,75	0,25	0,25	€ 90,32	€ 30,11	€ 30,11
Densitometria ossea	1,00	0,50	0,50	€ 31,50	€ 15,75	€ 15,75
Totale				€ 588,94	€ 392,77	€ 330,32

2.1.6.9. Costi indiretti

L'analisi dei costi associati alla realizzazione dell'intervento di chirurgia microscopica ha, infine, incluso l'aspetto relativo alle perdite di produttività sostenute dal paziente e dal suo *care-giver*. In particolare, dall'analisi è emerso che in media l'1,25% dei pazienti riceve supporto informale da parte di un *care-giver* per una perdita di produttività complessiva pari a € 11,41. È emerso altresì che i giorni di convalescenza ipotizzati per il paziente ammontano a 8,00, per una perdita di produttività a carico del paziente di € 913,13 (tabella 49).

Tabella 49		
Perdita di produttività del paziente/<i>care-giver</i>– Chirurgia microscopica		
% pazienti con <i>care-giver</i>	1,25%	€ 11,41
Giorni di convalescenza ipotizzati	8,00	€ 913,13

2.1.6.10. Costo totale

Le tabelle 50-51 riportano le varie voci di costo analizzate associate alla realizzazione dell'intervento di chirurgia microscopica, rispettivamente nel micro-prolattinoma e nel macro-prolattinoma. Come è possibile osservare, il costo complessivo al primo anno è pari, rispettivamente, a € 8.537,54 e € 8.512,11 nel micro-prolattinoma e macro-prolattinoma. La voce di costo associata alla maggiore spesa risulta quella relativa all'intervento (€ 6.227,72). Dal 2° al 5° anno dopo l'intervento il costo annuale ammonta a € 378,84 e € 501,17 nei due sottogruppi, con la voce relativa al *follow-up* che si configura come quella associata alla spesa maggiore (€ 270,44 nel micro-prolattinoma e € 392,77 nel macro-prolattinoma). Tali costi subiscono una modesta riduzione dal quinto anno dopo l'intervento, assestandosi su una spesa pari, rispettivamente, a € 371,96 e € 384,52 nel micro-prolattinoma e macro-prolattinoma.

Tabella 50			
Costo totale intervento – Chirurgia microscopica micro-prolattinoma			
	1° anno	Anni successivi (2-5)	Anni successivi (> 5)
Procedure di pre-ospedalizzazione	€ 445,76	N/A	N/A
Intervento	€ 6.227,72	N/A	N/A
Terapia farmacologica	€ 29,58	N/A	N/A
Degenza ospedaliera	€ 3.370,00	N/A	N/A
Professionisti sanitari	€ 310,44	N/A	N/A
Sala operatoria	€ 2.159,97	N/A	N/A
Controlli post-operatori	€ 321,73	N/A	N/A
Complicanze chirurgiche	€ 236,17	€ 54,20	€ 54,20
<i>Follow-up</i> aggiuntivo	€ 46,80	N/A	N/A
Terapia farmacologia aggiuntiva	€ 67,43	€ 54,20	€ 54,20
Patologie iatrogene	€ 125,08	N/A	N/A
<i>Follow-up</i> - 1° mese	€ 88,98	N/A	N/A
Follow-up successivo	€ 583,46	€ 270,44	€ 262,76

Costi indiretti	€ 924,54	N/A	N/A
Paziente	€ 913,13	N/A	N/A
<i>Care-giver</i>	€ 11,41	N/A	N/A
Totale	€ 8.506,63	€ 378,84	€ 371,96

Tabella 51

Costo totale intervento – Chirurgia microscopica macro-prolattinoma

	1° anno	Anni successivi (2-5)	Anni successivi (> 5)
Procedure di pre-ospedalizzazione	€ 445,76	N/A	N/A
Intervento	€ 6.227,72	N/A	N/A
Terapia farmacologica	€ 29,58	N/A	N/A
Degenza ospedaliera	€ 3.370,00	N/A	N/A
Professionisti sanitari	€ 310,44	N/A	N/A
Sala operatoria	€ 2.159,97	N/A	N/A
Controlli post-operatori	€ 321,73	N/A	N/A
Complicanze chirurgiche	€ 236,17	€ 54,20	€ 54,20
<i>Follow-up</i> aggiuntivo	€ 46,80	N/A	N/A
Terapia farmacologia aggiuntiva	€ 67,43	€ 54,20	€ 54,20
Patologie iatrogene	€ 125,08	N/A	N/A
<i>Follow-up</i> - 1° mese	€ 88,98	N/A	N/A
<i>Follow-up</i> successivo	€ 588,94	€ 392,77	€ 330,32
Costi indiretti	€ 924,54	N/A	N/A
Paziente	€ 913,13	N/A	N/A
<i>Care-giver</i>	€ 11,41	N/A	N/A
Totale	€ 8.512,11	€ 501,17	€ 384,52

2.1.7. Terapia radiante

Pesando il consumo dei *driver* considerati nell'analisi per il loro costo unitario, l'analisi ha permesso di individuare la spesa totale delle categorie di spesa indagate in merito alla gestione del paziente con prolatinoma mediante il ricorso alla terapia radiante.

2.1.7.1 Durata intervento e numero sedute

L'analisi ha indagato sulla durata media dell'intervento di terapia radiante nelle due forme di radioterapia frazionata e radiochirurgia, nonché sul numero medio di sedute necessarie al trattamento. In particolare, dall'analisi è emerso che la durata dell'intervento è pari, rispettivamente, a 47,50 minuti e 30 minuti per la radioterapia frazionata e la radiochirurgia (tabella 52).

Tabella 52		
Durata media/seduta e numero sedute degli interventi di radioterapia frazionata e radiochirurgia		
	Durata media (min)	N° totale sedute
Seduta di radioterapia frazionata	47,50	22,71
Seduta di radiochirurgia	30,00	1,00

2.1.7.2. Professionisti sanitari e struttura

La tabella 53 riporta quanto emerso dalla somministrazione del questionario in termini di impegno da parte dei professionisti sanitari che intervengono per l'erogazione della terapia radiante. In particolare, l'intervento prevede la partecipazione in media di 1 medico, 1 infermiere, 0,33 anestesisti, 1,5 tecnici di radioterapia, 1 fisico medico e un 1 neurochirurgo. La determinazione di tali parametri, pesati per il rispettivo costo unitario, ha consentito la determinazione di un costo medio di erogazione dell'intervento in termini di impegno da parte dei professionisti pari a € 1.210,58.

Tabella 53		
Costo professionisti sanitari che intervengono durante l'intervento radiante e di struttura		
	N°	Costo/figura professionale
Professionisti sanitari		
Medico	1,00	€ 274,92
Infermiere	1,00	€ 127,22
Anestesista	0,33	€ 91,64
Tecnico di radioterapia	1,50	€ 166,95
Fisico medico	1,00	€ 274,92
Neurochirurgo	1,00	€ 274,92
Sub-Totale		€ 1.210,58
Strumentazione		
Acceleratore lineare - LINAC	N/A	€ 412,91
Gamma knife - Leksell	N/A	€ 5,76
Sub-Totale		€ 418,68
Materiali		
Maschera termoplastica (1 per ogni seduta di frazionata)	1,00	€ 100,00
Ago-cannula per accesso venoso	1,00	€ 0,22
Soluzione fisiologica 0,9% 500 cc	1,00	€ 0,82
Sub-Totale		€ 101,05
Totale		€ 1.730,30

2.1.7.3. Follow-up

L'analisi ha indagato sulla fase relativa al *follow-up* del paziente sottoposto a terapia radiante, distinguendo tra:

- monitoraggio a breve termine (1° anno dopo l'irradiazione);
- monitoraggio a medio termine (dal 2° al 5° anno dopo l'irradiazione);

- monitoraggio a lungo termine (dal 5° anno dopo l'irradiazione).

Dall'analisi è emerso che il costo medio annuale associato al monitoraggio a breve termine è pari a € 695,08 e per il monitoraggio a medio termine pari a € 615,76 (tabella 54). Nel lungo periodo (> 5 anni dopo l'irradiazione) tali costi annuali si riducono, assestandosi sui € 538,76.

Tabella 54

Numero e tipologia di esami diagnostici e visite specialistiche erogate, su base annuale, per il *follow-up* del paziente sottoposto a terapia radiante

	Termine			Costo annuo totale		
	Breve (1° anno)	Medio (2°-5° anno)	Lungo (> 5° anno)	(1° anno)	(2°-5° anno)	(> 5° anno)
	N°/anno	N°/anno	N°/anno			
Visita specialistica	2,38	1,50	1,17	€ 49,07	€ 30,99	€ 24,10
Prolattina	2,13	1,50	1,00	€ 15,15	€ 10,70	€ 7,13
Cortisolo	1,25	1,13	1,00	€ 9,74	€ 8,76	€ 7,79
Tiroxina libera (FT4)	1,25	1,13	1,00	€ 7,95	€ 7,16	€ 6,36
Densitometria ossea	1,00	0,79	0,79	€ 31,50	€ 24,75	€ 24,75
ACTH test	1,13	1,00	1,00	€ 20,81	€ 18,50	€ 18,50
Risonanza magnetica ipofisi con mdc	1,63	1,13	0,92	€ 402,19	€ 278,44	€ 226,88
Esame campo visivo	1,25	1,00	0,81	€ 20,98	€ 16,78	€ 13,63
Testosterone negli uomini	1,00	1,00	1,00	€ 9,78	€ 9,78	€ 9,78
PSA negli uomini	0,88	0,88	0,88	€ 6,49	€ 6,49	€ 6,49
Tomografia ottica computerizzata (OCT)	0,83	0,83	0,75	€ 100,35	€ 100,35	€ 90,32
Vitamina D	1,00	0,92	0,92	€ 15,86	€ 14,54	€ 14,54
Emocromo	1,00	1,00	1,00	€ 3,17	€ 3,17	€ 3,17

Sodio/potassio	1,00	1,00	1,00	€ 2,04	€ 2,04	€ 2,04
RMN encefalo	0,00	0,50	0,50	€ 0,00	€ 83,29	€ 83,29
Totale				€ 695,08	€ 615,72	€ 538,76

2.1.7.4. Costi indiretti

L'analisi dei costi associati alla realizzazione della terapia radiante ha, infine, incluso l'aspetto relativo alle perdite di produttività sostenute dal paziente e dal suo *care-giver*. In particolare, dall'analisi è emerso che in media il 3,64% dei pazienti riceve supporto informale da parte di un *care-giver*, per una perdita di produttività complessiva pari a € 31,51. È emerso altresì che i giorni di assenza da lavoro per il paziente ammontano a 4,67, per una perdita di produttività a carico del paziente di € 757,19 (tabella 55).

Tabella 55			
Perdita di produttività del paziente/<i>care-giver</i> – Terapia radiante			
	Giorni assenza dal lavoro	%	Costo/figura
Paziente	4,67		€ 757,19
<i>Care-giver</i>	4,67	3,64%	€ 31,51

2.1.7.5. Costo totale

La tabella 11 riporta le varie voci di costo analizzate associate all'erogazione di terapia radiante. Come è possibile osservare, il costo maggiore è quello associato all'irradiazione (€ 1.730,30), mentre le procedure relative al *follow-up* post-procedura incidono in maniera meno significativa sulla spesa complessiva. Il costo totale della terapia radiante è risultato dunque pari a € 3.214,06, con costi annuali di *follow-up* di € 615,72 fra il 2° e il 5° anno e di € 538,76 negli anni successivi.

Tabella 56			
Costo totale intervento – Terapia radiante			
	1° anno	Anni successivi (2-5)	Anni successivi (> 5)
Intervento	€ 1.730,30	N/A	N/A
Professionisti sanitari	€ 1.210,58	N/A	N/A
Materiali	€ 101,04	N/A	N/A
Strumentazione	€ 418,68	N/A	N/A
Follow-up	€ 695,08	€ 615,72	€ 538,76
Costi indiretti	€ 788,70	N/A	€ 0,00
Paziente	€ 757,19	N/A	N/A
Care-giver	€ 31,51	N/A	N/A
Totale	€ 3.214,06	€ 615,72	€ 538,76

2.1.8. Costo totale pesato

L'analisi ha altresì indagato sulla percentuale di ricorso alle terapie oggetto di analisi. Da tale analisi è emerso che la terapia farmacologica con cabergolina è il trattamento caratterizzato dal maggiore tasso di ricorso (91,44%), mentre il trattamento con il tasso di ricorso più basso è la chirurgia microscopica (0,86%). Pesando il costo totale dei trattamenti per ciascun tasso di utilizzo, è stato possibile calcolare il costo medio generale della gestione del prolattinoma. In particolare, il costo medio del primo anno risulta pari, rispettivamente, a € 2.558,91 e € 3.287,40 per il micro-prolattinoma e macro prolattinoma. Il monitoraggio del paziente nel periodo dal 2° al 5° anno è associato a un costo medio annuale pari a € 798,13 e € 1.085,02 nei due gruppi. Tali costi subiscono una riduzione dal quinto anno, assestandosi su una spesa pari, rispettivamente, a € 754,85 e € 968,36 nel micro-prolattinoma e macro-prolattinoma.

Tabella 57				
Costo pesato degli interventi – Micro-prolattinoma				
	Impiego	1° anno	Anni successivi (2-5)	Anni successivi (> 5)
Cabergolina	91,44%	€ 1.586,04	€ 807,32	€ 765,59
Bromocriptina	1,71%	€ 1.129,09	€ 466,69	€ 438,91
Temozolomide	0%	N/A	N/A	N/A
Chirurgia endoscopica	10,63%	€ 8.818,75	€ 319,91	€ 294,64
Chirurgia microscopica	0,86%	€ 8.537,54	€ 324,64	€ 316,96
Terapia radiante	0%	N/A	N/A	N/A
Totale		€ 2.558,91	€ 798,13	€ 754,85

Tabella 58				
Costo pesato degli interventi – Macro-prolattinoma				
	Impiego	1° anno	Anni successivi (2-5)	Anni successivi (> 5)
Cabergolina	91,44%	€ 2.267,46	€ 1.078,26	€ 967,74
Bromocriptina	1,71%	€ 1.636,21	€ 737,00	€ 607,26
Temozolomide	1,14%	€ 7.738,80	€ 1.052,34	€ 1.014,07
Chirurgia endoscopica	10,63%	€ 8.897,45	€ 517,73	€ 422,93
Chirurgia microscopica	0,86%	€ 8.512,11	€ 446,97	€ 384,52
Terapia radiante	2,46%	€ 3.214,06	€ 615,72	€ 538,76
Totale		€ 3.287,53	€ 1.084,59	€ 968,37

2.2. Costo-efficacia

Si è proceduto a realizzare un'analisi di costo-efficacia, che informasse sul profilo di sostenibilità economica dei trattamenti qui considerati per la gestione di pazienti con micro-prolattinoma nel *setting* assistenziale italiano.

L'analisi di **costo-efficacia** ha trovato ampio utilizzo come strumento di valutazione delle politiche pubbliche, in particolare nel settore della sanità. Nel contesto della farmaco-economia, il rapporto costo-efficacia di un intervento terapeutico o preventivo (ICER: *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) è il rapporto tra il costo dell'intervento e una misura pertinente del suo effetto: il costo si riferisce alla risorsa spesa per l'intervento, generalmente misurata in termini monetari; la misura degli effetti dipende dall'intervento preso in considerazione (ad es. il numero di persone guarite da una malattia, la riduzione in mm Hg della pressione arteriosa sistolica o il numero di giorni senza sintomi vissuti da un paziente). La selezione della misura di effetto appropriata dovrebbe basarsi sul giudizio clinico nel contesto dell'intervento considerato.

L'analisi **costo-utilità** è una particolare declinazione dell'analisi costo-efficacia, in cui la misura di effetto è espressa in termini di QALY (*Quality-Adjusted Life Years*): un QALY si genera quando un paziente sperimenta un anno di piena salute. Se il paziente durante lo stesso orizzonte temporale non gode di salute ottimale, il QALY da questo generato sarà minore dell'unità. Nel contesto italiano in particolare, per la valutazione della costo-utilità di un'alternativa terapeutica, la disponibilità a pagare per ottenere un QALY aggiuntivo rispetto a quello che si genererebbe facendo ricorso alla strategia terapeutica già disponibile nello stesso *setting* è pari a circa € 40.000/QALY (15). Le terapie il cui profilo di costo-efficacia supera tale soglia di spesa vengono ritenute non economicamente sostenibili dall'economia di riferimento. Nell'analisi di costo-efficacia (*Cost-effectiveness analysis*, CEA), per valutare politiche sanitarie di intervento alternative si individua una tipologia di effetti considerata rilevante per la valutazione, si calcola l'ammontare di tali effetti ricollegabile a ciascuna alternativa in termini fisici, si misura, per ciascun intervento, il relativo costo espresso in termini monetari, si calcolano infine gli indici di costi-efficacia. Laddove non si tratti di progetti che si escludano a vicenda, sulla base del valore di tali indici si decide di finanziare la politica associata al valore migliore.

L'analisi ha adattato al *setting* sanitario italiano quanto evidenziato nello studio di Jethwa et al (16) nel contesto americano. In tale studio, il trattamento farmacologico basato su cabergolina e bromocriptina è stato confrontato con il ricorso agli interventi di chirurgia endoscopica e microscopica. Per la determinazione della costo-efficacia della gestione chirurgica rispetto al ricorso alle alternative farmacologiche è stata considerata una soglia massima di disponibilità a pagare (*Willingness-to-pay* – WTP) pari a € 40.000 per ogni incremento di QALY pari a 1.

Per la realizzazione dell'analisi è stato strutturato un albero probabilistico basato sulla storia naturale della patologia, la cui rappresentazione grafica è riportata in figura 1.

L'adattamento ha inoltre incluso la realizzazione di un'analisi probabilistica multi-variata, che consentisse di tener conto dell'incertezza che caratterizza i parametri inclusi nel modello di costo-efficacia. In particolare, sono state realizzate 1000 simulazioni, facendo variare casualmente il valore assoluto delle variabili modellizzate.

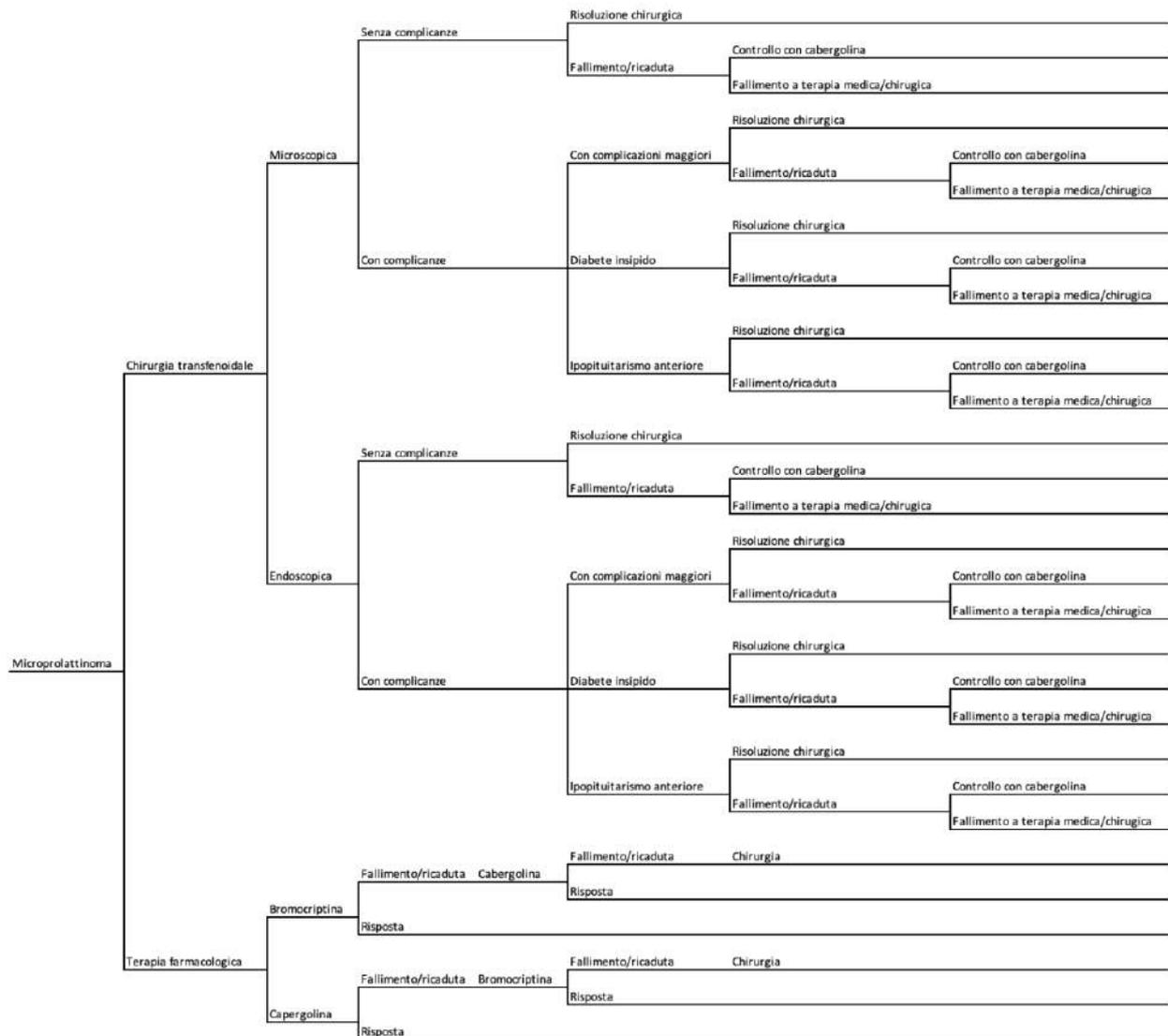


Figura 1

Rappresentazione grafica dell'albero probabilistico basato sugli esiti possibili dei trattamenti in esame per la gestione del paziente con micro-prolattinoma

2.2.1. Utilità

La tabella 59 riporta l'utilità percepita dai pazienti nei vari stadi di salute previsti all'interno dell'albero probabilistico, così come estrapolati dallo studio di Jethwa et al (16). In particolare, l'utilità maggiore risulta quella sviluppata da un paziente in risoluzione chirurgica, mentre lo stato di salute caratterizzato dall'utilità più bassa è quello relativo alle complicanze post-fallimento/ricaduta della gestione chirurgica.

Tabella 59	
Qualità di vita per stato di salute (16)	
Stato di salute	Utilità
Ipopituitarismo anteriore	0,80
Complicanze post-chirurgia	0,50
Complicanze post-fallimento/ricaduta	0,40
Diabete insipido	0,70
Prolattinoma refrattario	0,60
Terapia con bromocriptina	0,80
Terapia con cabergolina	0,90
Risoluzione chirurgica	1,00

2.2.2. Probabilità di transizione

La Tabella 60 riporta le probabilità di transizione reperite nello studio di Jethwa et al (12) e che sono state utilizzate per la strutturazione dell'albero probabilistico.

Tabella 60**Probabilità di transizione utilizzate nell'albero probabilistico**

Probabilità	Valore
Ipopituitarismo anteriore post-chirurgia	1,00%
Cura con bromocriptina	54,00%
Cura con cabergolina	83,00%
Diabete insipido post-chirurgia endoscopica	0,50%
Diabete insipido post-chirurgia microscopica	20,00%
Complicanze maggiori post-chirurgia endoscopica	40,00%
Complicanze maggiori post-chirurgia microscopica	40,00%
Complicanze chirurgiche post-chirurgia endoscopica	2,00%
Complicanze chirurgiche post-chirurgia microscopica	2,50%
Risoluzione chirurgica endoscopica	92,00%
Risoluzione chirurgica microscopica	90,00%

2.2.3. Risultati CEA

Dall'analisi condotta è emerso che la gestione del paziente mediante chirurgia endoscopica è la strategia associata al più alto numero di QALY generati dal paziente su base annuale (0,9725), mentre la gestione mediante terapia farmacologica basata su bromocriptina risulta l'approccio terapeutico associato al livello di QALY generati più modesto (0,7939). In termini di risorse assorbite, le medesime alternative sono caratterizzate dal costo più alto (chirurgia endoscopica € 8.759,75) e da quello più basso (bromocriptina € 3.616,20).

Dal confronto tra i due approcci farmacologici analizzati, emerge come il ricorso a cabergolina sia caratterizzato da un profilo di costo-efficacia accettabile (ICER € 3.171,48) nel confronto con la bromocriptina, considerando una disponibilità a pagare nell'economia di riferimento di € 40.000/QALY. Comparando i due approcci chirurgici, emerge come la chirurgia microscopica sia associata a una spesa leggermente più contenuta rispetto all'approccio endoscopico (€ 8.613,44 vs € 8.759,75), sebbene quest'ultima sia

caratterizzata da un livello superiore di QALY raggiungibili (0,9725 vs 0,9656) rispetto all'approccio microscopico. La chirurgia endoscopica risulta, dunque, un'alternativa costo-efficace rispetto alla chirurgia microscopica, con un ICER pari a € 21.242,20 e una soglia di disponibilità a pagare pari a €40.000/QALY. Comparando i valori medi di costo ed efficacia delle alternative farmacologiche e di quelle chirurgiche oggetto di analisi, è emerso come la chirurgia sia un'alternativa costo-efficace e caratterizzata da un rapporto incrementale della costo-efficacia pari a € 35.248,13, dunque al di sotto della soglia di spesa ipotizzata per singolo QALY ottenuto di € 40.000 (tabella 61).

Tabella 61					
Risultati analisi di costo-efficacia					
	QALYs	Costi	Differenziali		ICER
			costi	QALYs	
Chirurgia microscopica	0,9656	€ 8.613,44			
Chirurgia endoscopica	0,9725	€ 8.759,12	€ 146,31	0,01	€ 21.242,20
Media chirurgia	0,9691	€ 8.686,60			
Bromocriptina	0,7939	€ 3.616,20			
Cabergolina	0,8628	€ 3.834,607	€ 218,40	0,07	€ 3.171,48
Media terapia farmacologica	0,8283	€ 3.725, 40	€ 4.961,20	0,14	€ 35.248,13

2.2.3.1. Analisi di sensibilità probabilistica

È stata realizzata un'analisi di sensitività probabilistica, al fine di verificare la robustezza dei risultati al variare del valore dei parametri considerati per la stima del risultato dello scenario *base-case*. In particolare, è stato considerato un livello di incertezza pari al 25% del valore medio di ciascun parametro per la realizzazione di 1000 simulazioni probabilistiche.

I risultati dell'analisi di sensibilità sono stati rappresentati in termini di scostamento dell'ICER sul piano della costo-efficacia (figura 2), nonché mediante rappresentazione di una curva di accettabilità della costo-efficacia

dei trattamenti (*Cost-Effectiveness Acceptability Curve*, CEAC), al fine di determinare per quali livelli di disponibilità a pagare nel *setting* di riferimento, risulta accettabile la strategia che considera un ricorso alla chirurgia, considerando un valore soglia di accettabilità pari a € 40.000/QALY.

Come è possibile osservare in figura 2, circa il 75% delle simulazioni ricadono nel *range* dell'accettabilità, con costi mediamente più alti per la strategia che considera un ricorso in prima linea alla chirurgia, compensati dalla sua maggiore efficacia in termini di QALY raggiunti.

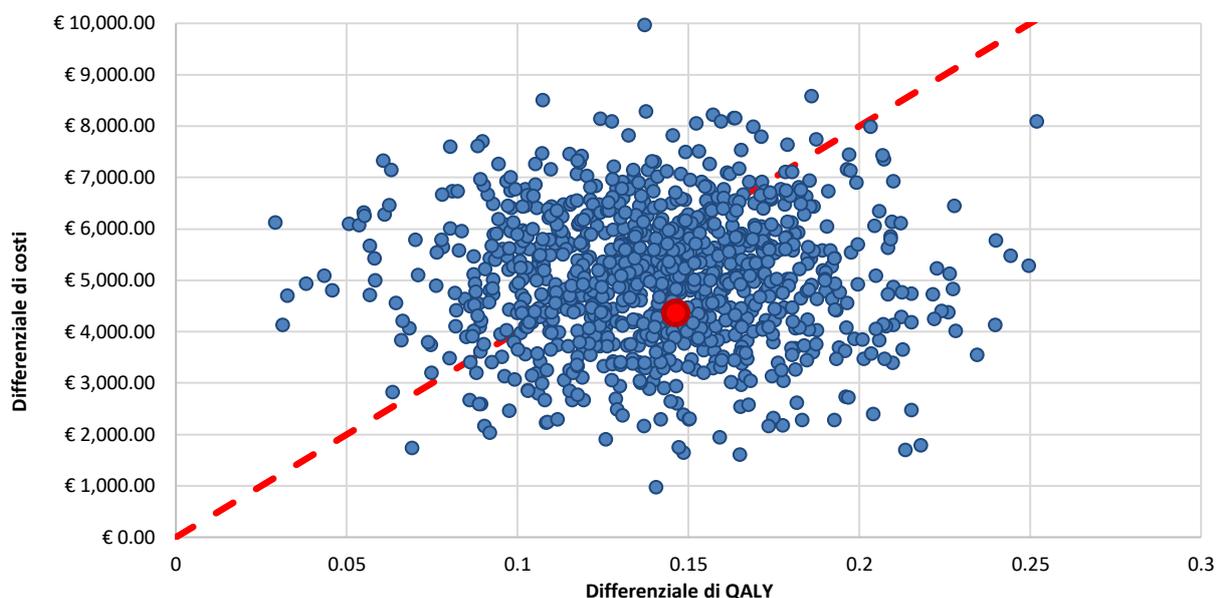


Figura 2

Analisi di sensibilità probabilistica (*Probabilistic sensitivity analysis*, PSA)

La CEAC (figura 3) mostra come, per valori prossimi al valore soglia considerato, il trattamento ha una probabilità di circa il 65% di essere costo-efficace rispetto all'alternativa. In nessuna delle simulazioni realizzate il trattamento chirurgico risulta dominante (*cost-saving*) rispetto a quello farmacologico.

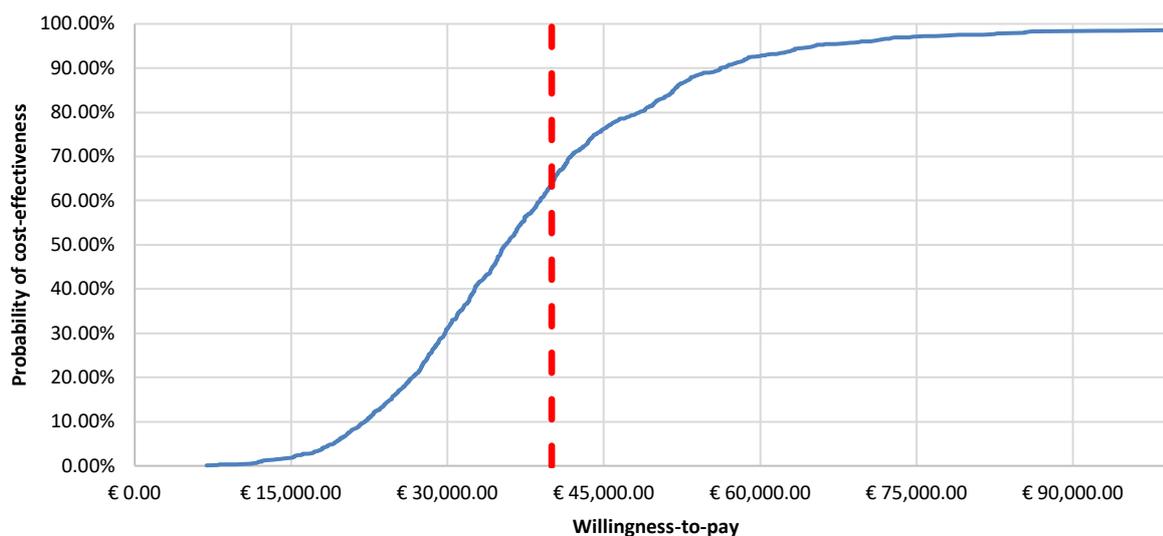


Figura 3

Curva di accettabilità della costo-efficacia (*Cost-effectiveness acceptability curve, CEAC*)

3. CONCLUSIONI

La presente analisi ha cercato di determinare, al livello più alto di accuratezza, i costi associati all'erogazione di interventi farmacologici e chirurgici per la gestione del paziente affetto da micro-prolattinoma e macro-prolattinoma. A tale scopo sono stati utilizzati i risultati di una *survey* somministrata a una *pool* di clinici di comprovata esperienza clinica all'interno del *setting* assistenziale italiano. Da tale analisi è emerso che l'assorbimento di risorse medio per paziente gestito mediante gli interventi oggetto di analisi al primo anno è pari, rispettivamente nel micro-prolattinoma e nel macro-prolattinoma, a:

- cabergolina: € 1.586,04 e € 2.267,46;
- bromocriptina: € 1.129,09 e € 1.636,21;
- temozolomide: non appropriato e € 7.738,80;
- chirurgia endoscopica: € 8.818,75 e € 8.897,45;
- chirurgia microscopica: € 8.506,63 e € 8.512,11;
- terapia radiante: non appropriato e € 3.214,06.

Dal punto di vista della perdita di produttività da parte del paziente e del suo *care-giver*, il ricorso agli interventi analizzati implica un assorbimento di risorse pari a € 256,59 per le terapie farmacologiche, € 1.399,95 e €

924,54, rispettivamente, per la chirurgia endoscopica e microscopica, e € 788,70 per l'irradiazione.

I dati impiegati per la stima dell'assorbimento delle risorse associate all'impiego di tali strategie derivano dalla somministrazione di una *survey*, in cui si sono indagati i farmaci, gli esami, le visite, i professionisti sanitari coinvolti nel processo di cura e l'apporto da parte del *care-giver*/familiare alla somministrazione della terapia. Da segnalare, in particolare per quanto riguarda i trattamenti chirurgici, che la voce di costo relativa al personale è da interpretarsi alla stregua di un "costo-opportunità", ovvero l'opportunità di impiego delle risorse, in questo caso il tempo dei professionisti sanitari, a cui si deve rinunciare dal momento che si sta decidendo di impiegare il personale per la gestione del paziente mediante le strategie terapeutiche considerate. Il personale, infatti, dal punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale è comunque stipendiato a prescindere dalla scelta o meno di erogare la prestazione oggetto di analisi. Il costo "vivo", considerando anche la prospettiva della società, ovvero i costi indiretti, che si attiva nel momento in cui si decida di erogare effettivamente la prestazione è dato dal costo totale individuato al netto del costo del personale, stimato pari a € 312,82 nella chirurgia endoscopica, € 310,44 nella chirurgia microscopica e a € 1.210,58 nella terapia radiante.

Per quanto concerne il profilo di costo-efficacia dei trattamenti considerati, il reperimento dello studio di Jethwa et al (16) ha consentito la realizzazione di un adattamento di risultati ottenuti in tale analisi al *setting* assistenziale italiano, per quanto concerne il sottogruppo di pazienti affetti da micro-prolattinoma. Dall'analisi è emerso che la cabergolina costituisce un trattamento costo-efficace rispetto alla bromocriptina, con un ICER pari a € 3.171,48/QALY. Inoltre, la chirurgia endoscopica si configura come un trattamento costo-efficace rispetto alla chirurgia microscopica, con un ICER di € 21.242,20. Infine, dal confronto tra la gestione farmacologica e quella chirurgica, emerge come quest'ultima, indipendentemente dalla specifica tecnica utilizzata, risulti costo-efficace nel confronto con gli approcci farmacologici considerati, con un ICER pari a € 35.248,13.

La più importante criticità nella corretta determinazione dei costi consiste nelle scarse prove disponibili in letteratura relative alle modalità di erogazione delle terapie oggetto di analisi, soprattutto nel contesto italiano. Di conseguenza, nella presente analisi è stato fatto ricorso a una *survey*, che ha visto coinvolti un *pool* di clinici, al fine di rendere disponibile un primo riferimento in termini di spesa associata alla realizzazione degli interventi qui trattati. Dovrebbero essere condotti altri studi per colmare le lacune riscontrate nella letteratura

scientifica.

4. BIBLIOGRAFIA

1. Ruggeri M, Basile M, Armuzzi A, Cicchetti A. Activity-based costing and budget analysis of vedolizumab versus conventional treatments in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Global Reg Health Technol Assess* 2016, 4: e88-99. [DOI: 10.5301/grhta.5000258](https://doi.org/10.5301/grhta.5000258).
2. Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali. Disponibile a: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1767_listaFile_itemName_0_file.pdf.
3. Ragioneria Generale dello Stato – Commissione tecnica per la finanza pubblica. Libro Verde sulla spesa pubblica. 2007. Disponibile a: http://www.astrid-online.it/static/upload/protected/Libr/Libro_Verde_Spesa_Pubblica.pdf.
4. Tariffario delle Prestazioni Specialistiche per Acuti. Disponibile a: https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=3662&area=programmazioneSanitariaLea&menu=vuoto.
5. Mutua Sanità Integrativa - Insieme Salute. Disponibile a: https://www.insiemesalute.org/mutua-sanitaria/insiemesalute.nsf/pdf/tariffario_completo_insieme_salute.pdf.
6. Rossitto C, Gueli Alletti S, Romano F, et al. Use of robot-specific resources and operating room times: the case of Telelap Alf-X robotic hysterectomy. *Int J Med Robot Computer Ass Surgery* 2016, 12: 613-9. [DOI: 10.1002/rcs.1724](https://doi.org/10.1002/rcs.1724).
7. Lista di Trasparenza AIFA, Farmaci di Fascia H. Disponibile a: <https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h>
8. Lista di Trasparenza AIFA, Farmaci di Fascia A. Disponibile a: <https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h>
9. Agenzia per la Rappresentanza Negoziata delle Pubbliche Amministrazioni (ARAN). Disponibile a: <https://www.aranagenzia.it/statistiche-e-pubblicazioni/dati-statistici.html>.
10. Regione Lombardia - ASST Bergamo Ovest. Disponibile a: https://www.ospedalegiglio.it/sito/it/fondazione/bandi-e-appalti/download/1173_8c668741a110333e37e3eaff7f3b3e4c.html.
11. ASL Roma 1. Disponibile a: https://www.aslroma1.it/uploads/files/53_42_1907_del_23.06.2017.pdf;
12. Amministrazione digitale. Disponibile a: <https://www.ospedale.perugia.it/bandi/procedura-aperta-per-la>

[fornitura-di-un-acceleratore-lineare-linac-corredato-di-strumentazione-fisico-dosimetrica-di-sistemi-per-il-controllo-del-set-up-del-paziente-e-sistemi-di-immobilizzazione.](#)

13. Gazzetta Ufficiale. Disponibile a: <https://www.gazzettaufficiale.it/atto/contratti/caricaDettaglioAtto/originario;jsessionid=m4bXaRrkq3FyXQGwhXNWwQ...ntc-as5-guri2b?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2016-09-21&atto.codiceRedazionale=TV16BHA11897>.
14. Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019: L’analisi del mercato retributivo italiano – dati aggiornati al secondo semestre 2018. Disponibile a: <https://www.jobpricing.it/blog/project/salary-outlook-2019-prima-edizione/>.
15. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford University Press [2015](#).
16. Jethwa PR, Patel TD, Hajart AF, et al. Cost-effectiveness analysis of microscopic and endoscopic transsphenoidal surgery versus medical therapy in the management of microprolactinoma in the United States. World Neurosurg 2016, 87: 65-76. DOI: [10.1016/j.wneu.2015.10.090](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.10.090).

Appendice 10. Conflitti di interesse

Panel della LG	
Renato Cozzi	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Renata Simona Auriemma	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Ernesto De Menis	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Felice Esposito	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Emanuele Ferrante	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Diego Mazzatenta	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Maurizio Poggi	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Roberta Rudà	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Fabio Tortora	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Gruppo metodologico	
Michele Basile	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Fabio Cruciani	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Zuzana Mitrova	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Rosella Saulle	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Simona Vecchi	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Revisori	
Alessandro Bozzao	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Marco Caputo	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Francesco Doglietto	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Francesco Ferrà	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Andrea Lania	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Stefano Laureti	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Stefano Lello	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Davide Locatelli	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Pietro Maffei	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Giuseppe Minniti	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Alessandro Peri	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Chiara Ruini	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Fabio Settanni	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Antonio Silvani	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Nadia Veronese	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Appendice 11. Altra documentazione

11.1. votazione

Il *Panel* ha effettuato le votazioni con una valutazione del rapporto benefici/danni correlati all'intervento in oggetto, tramite EtD e discussione, votando a maggioranza la forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Nei casi in cui la maggioranza non è stata ottenuta in prima battuta, la votazione è stata ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze, fino a un livello soddisfacente di adesione e accordo.

11.2. Dichiarazioni

LEA

La segreteria scientifica di questa LG dichiara che la LG stessa è in linea con le Leggi italiane vigenti, con norme e regolamenti delle Agenzie Regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza. Informazioni più dettagliate sono descritte nel capitolo "Conformità delle raccomandazioni cliniche della Linea Guida con norme e LEA"

Altre Dichiarazioni

La segreteria scientifica di questa LG si impegna a:

- non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica LG comunicate al CNEC;
- fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

11.3 - AGREE Reporting Checklist



Dimensione 1	OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE
Dimensione 2	COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS
Dimensione 3	RIGORE METODOLOGICO
Dimensione 4	CHIAREZZA ESPOSITIVA
Dimensione 5	APPLICABILITÀ
Dimensione 6	INDIPENDENZA EDITORIALE

Dimensione 1: OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
1. OBIETTIVI <i>Riportare gli obiettivi generali della linea guida.</i> <i>I benefici attesi devono essere specifici per la malattia/condizione oggetto della linea guida.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Obiettivi sanitari (es. prevenzione, screening, diagnosi, trattamento, ecc.)	pg 14
	<input checked="" type="checkbox"/> Target (es. paziente, popolazione, società)	pg 14
	<input checked="" type="checkbox"/> Benefici o risultati attesi	pg 14
2. QUESITI <i>Riportare i quesiti sanitari trattati dalla linea guida, in particolare per le raccomandazioni principali.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Popolazione target	pg 14 e 108
	<input checked="" type="checkbox"/> Interventi o esposizioni	pg 108
	<input checked="" type="checkbox"/> Confronti (se appropriati)	pg 108
	<input checked="" type="checkbox"/> Outcome	pg 108
	<input checked="" type="checkbox"/> Setting o contesto assistenziale	pg 14
3. POPOLAZIONE <i>Descrivere la popolazione (es. pazienti, cittadini, etc.) a cui si applica la linea guida.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Popolazione target, genere ed età	pg 14 e 108
	<input checked="" type="checkbox"/> Condizioni cliniche (se rilevanti)	pg 108
	<input checked="" type="checkbox"/> Severità/stadio della malattia (se rilevante)	pg 108
	<input checked="" type="checkbox"/> Comorbilità (se rilevanti)	pg 108
	<input checked="" type="checkbox"/> Popolazioni escluse (se rilevanti)	pg 108

Dimensione 2: COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
4. MEMBRI DEL GRUPPO <i>Riportare tutti i soggetti coinvolti nel processo di sviluppo della linea guida: componenti del gruppo di lavoro, professionisti coinvolti nella ricerca, selezione e valutazione delle evidenze, soggetti coinvolti nella formulazione delle raccomandazioni.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Nome e cognome	pg 9
	<input checked="" type="checkbox"/> Professione (es. medico, ostetrico, economista)	pg 9
	<input checked="" type="checkbox"/> Specialità (es. neurochirurgo, oncologo)	pg 9
	<input checked="" type="checkbox"/> Istituzione di appartenenza (es. St. Peter's hospital)	pg 9
	<input checked="" type="checkbox"/> Area geografica (es. Seattle, WA)	pg 9
	<input checked="" type="checkbox"/> Ruolo nel gruppo che ha sviluppato la linea guida	pg 9
5. PUNTI DI VISTA E PREFERENZE DELLA POPOLAZIONE TARGET <i>Riportare come sono stati acquisiti punti di vista e preferenze della popolazione target e presi in considerazione i relativi outcome.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Descrizione delle strategie utilizzate per raccogliere punti di vista e preferenze di pazienti/cittadini (es. partecipazione al gruppo che ha elaborato la linea guida, revisione della letteratura su valori e preferenze)	pg 49
	<input checked="" type="checkbox"/> Metodi con cui sono state raccolte preferenze e punti di vista (es. evidenze scientifiche, survey, focus group)	pg 49
	<input checked="" type="checkbox"/> Outcome/informazioni acquisite sui pazienti/cittadini	pg 49
	<input checked="" type="checkbox"/> Modalità con cui tali informazioni sono state utilizzate nel processo di sviluppo della linea guida e/o nella formulazione delle raccomandazioni	pg 49

6. UTILIZZATORI TARGET <i>Riportare gli utilizzatori target della linea guida</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Utilizzatori target della linea guida (es. specialisti, medici di medicina generale, pazienti, manager, policy maker)	pg 14
	<input checked="" type="checkbox"/> Possibili modalità di utilizzo della linea guida (es. informare le decisioni cliniche, manageriali e di politica sanitaria, definire <i>standard</i> assistenziali, ecc.)	pg 14

Dimensione 3: RIGORE METODOLOGICO		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
7. METODI DI RICERCA BIBLIOGRAFICA <i>Riportare la strategia utilizzata per ricercare le evidenze scientifiche.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Banche dati utilizzate per la ricerca bibliografica (es. MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINAHL)	pg 110
	<input checked="" type="checkbox"/> Range temporale (es. dal 1° gennaio 2004 al 31 marzo 2016)	pg 48
	<input checked="" type="checkbox"/> Termini utilizzati per la ricerca bibliografica (es. testo libero, termini MeSH, <i>subheadings</i> , ecc.)	pg 110
	<input checked="" type="checkbox"/> Report di tutte le strategie di ricerca utilizzate, possibilmente in appendice	pg 110
8. CRITERI DI SELEZIONE DELLE EVIDENZE <i>Riportare i criteri (di inclusione/esclusione) utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche. Fornire il rationale, se opportuno.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Caratteristiche della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.)	pg 108
	<input checked="" type="checkbox"/> Disegno di studio	pg 108
	<input checked="" type="checkbox"/> Interventi (o esposizioni)	pg 108
	<input checked="" type="checkbox"/> Confronti (se rilevante)	pg 108
	<input checked="" type="checkbox"/> Outcome	pg 108
	<input type="checkbox"/> Lingua di pubblicazione (se rilevante)	
	<input type="checkbox"/> Contesto assistenziale (se rilevante)	
9. PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLE EVIDENZE <i>Descrivere punti di forza e limiti delle evidenze scientifiche. Prendere in considerazione sia i singoli studi, sia le evidenze</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Disegno degli studi inclusi	pg 121
	<input checked="" type="checkbox"/> Limiti metodologici degli studi: campionamento, cecità, occultamento della lista di assegnazione, metodi di analisi dei dati	pg 126
	<input checked="" type="checkbox"/> Rilevanza degli outcome primari e secondari	pg 126
	<input checked="" type="checkbox"/> Consistenza dei risultati tra i diversi studi	pg 126
	<input checked="" type="checkbox"/> Direzione dei risultati tra i diversi studi	pg 126
	<input checked="" type="checkbox"/> Entità dei benefici rispetto ai rischi	pg 126

<p><i>complessive da tutti gli studi.</i></p> <p><i>Esistono strumenti che possono facilitare il reporting di questo concetto.</i></p>	<input checked="" type="checkbox"/> Applicabilità al contesto assistenziale reale	pg 37
<p>10. FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI</p> <p><i>Descrivere i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni e le modalità con cui si è giunti alle decisioni finali.</i></p> <p><i>Specificare sia le aree di disaccordo, sia i metodi utilizzati per raggiungere il consenso.</i></p>	<input checked="" type="checkbox"/> Processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. <i>step</i> del metodo Delphi modificato, procedure di voto prese in considerazione, ecc.)	pg 49
	<input checked="" type="checkbox"/> Outcome del processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. grado di consenso raggiunto utilizzando il metodo Delphi modificato, risultati delle procedure di voto, ecc.)	pg 49
	<input checked="" type="checkbox"/> Modalità con cui il processo ha influenzato le raccomandazioni (es. influenza dei risultati del metodo Delphi sulle raccomandazioni finali, allineamento tra votazioni finali e raccomandazioni, ecc.)	pg 49
<p>11. BENEFICI E RISCHI</p> <p><i>Riportare benefici, effetti avversi e rischi considerati nella formulazione delle raccomandazioni.</i></p>	<input checked="" type="checkbox"/> Analisi dei benefici, con relativi dati a supporto	pg 126
	<input checked="" type="checkbox"/> Analisi dei rischi/effetti avversi/danni, con relativi dati a supporto	pg 126
	<input checked="" type="checkbox"/> Bilancio (<i>trade off</i>) tra benefici e rischi/effetti avversi/danni	pg 126
	<input checked="" type="checkbox"/> Raccomandazioni che riflettono tutte le considerazioni effettuate sui benefici e sui rischi/effetti avversi/danni	pg 39

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
--------------------	----------------------	----------

12. LEGAME ESPlicito TRA EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI <i>Descrivere il legame esplicito tra evidenze scientifiche e raccomandazioni.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Metodologia con cui il gruppo che ha elaborato la linea guida ha collegato e utilizzato le evidenze per formulare le raccomandazioni	pg 39 e 52
	<input checked="" type="checkbox"/> Legame esplicito tra ciascuna raccomandazione e le principali evidenze che la supportano (descrizione testuale e/o lista di voci bibliografiche)	pg 39 e 52
	<input checked="" type="checkbox"/> Legame esplicito tra le raccomandazioni e le tabelle delle evidenze nella sezione dei risultati della linea guida	pg 39 e 105
13. REVISIONE ESTERNA <i>Riportare la metodologia utilizzata per la revisione esterna.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Finalità della revisione esterna (es. migliorare la qualità della linea guida, raccogliere feedback sulla versione preliminare delle raccomandazioni, valutare applicabilità e fattibilità, disseminare le evidenze, ecc.)	pg 51
	<input checked="" type="checkbox"/> Metodi utilizzati per la revisione esterna (es. sistema a score, domande aperte)	pg 51
	<input checked="" type="checkbox"/> Elenco dei revisori esterni (es. numero, tipologia, affiliazioni, ecc.)	pg 9
	<input checked="" type="checkbox"/> Risultati/informazioni ottenute dalla revisione esterna (es. sintesi dei risultati principali)	pg 51
	<input checked="" type="checkbox"/> Modalità con cui le informazioni raccolte sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per formulare le raccomandazioni (es. i risultati sono stati utilizzati, o meno, per formulare le raccomandazioni finali)	pg 51
14. PROCEDURA DI AGGIORNAMENTO <i>Descrivere la procedura di aggiornamento della</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Dichiarazione esplicita che la linea guida sarà aggiornata	pg 51
	<input checked="" type="checkbox"/> Precisi intervalli di tempo o criteri espliciti per decidere quando aggiornare la linea guida	pg 51
	<input checked="" type="checkbox"/> Descrizione di metodi e strumenti utilizzati per aggiornare la	pg 51

<i>linea guida.</i>	linea guida	
---------------------	-------------	--

Dimensione 4: CHIAREZZA ESPOSITIVA		
Item e descrizione	Criteria di reporting	Pagina #
15. RACCOMANDAZIONI SPECIFICHE E NON AMBIGUE <i>Descrivere le azioni appropriate nella specifica malattia/condizione e in gruppi di popolazione/pazienti ben definiti secondo le migliori evidenze disponibili.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Raccomandazione	pg 16 e 39
	<input checked="" type="checkbox"/> Obiettivi della raccomandazione (es. migliorare la qualità della vita, ridurre gli effetti avversi, ecc.)	pg 39
	<input checked="" type="checkbox"/> Identificazione della popolazione a cui applicare la raccomandazione (es. pazienti, cittadini, ecc.)	pg 16 e 39
	<input checked="" type="checkbox"/> Specifiche avvertenze o controindicazioni, se rilevanti (es. pazienti o condizioni a cui la raccomandazione non dovrebbe essere applicata o è controindicata)	pg 39
	<input checked="" type="checkbox"/> Dichiarare eventuali incertezze sulle migliori opzioni terapeutiche	pg 39
16. OPZIONI DI GESTIONE <i>Descrivere le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Descrizione delle varie opzioni	pg 39
	<input checked="" type="checkbox"/> Popolazione o condizione clinica più appropriata per ciascuna opzione	pg 39
17. IDENTIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI <i>Presentare le raccomandazioni più rilevanti in modo da renderle facilmente identificabili.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Raccomandazioni in un box riassuntivo, in grassetto, sottolineate o presentate come <i>flow chart</i> o algoritmi	pg 16 e 39
	<input checked="" type="checkbox"/> Raggruppare specifiche raccomandazioni in un'unica sezione	pg 16 e 39

Dimensione 5: APPLICABILITÀ		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
18. FATTORI FACILITANTI E OSTACOLI PER L'APPLICAZIONE <i>Descrivere fattori facilitanti e ostacoli per l'applicazione della linea guida.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Tipologie di fattori facilitanti e ostacoli considerati	pg 37
	<input checked="" type="checkbox"/> Metodi con cui sono state ricercate le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli all'implementazione delle raccomandazioni (es. feedback dei principali <i>stakeholders</i> , sperimentazione pilota della linea guida prima di una estesa implementazione)	pg 37
	<input checked="" type="checkbox"/> Descrizione di fattori facilitanti e ostacoli emersi dall'indagine (es. i medici di medicina generale hanno le competenze per erogare le prestazioni raccomandate; non sono disponibili sufficienti tecnologie per garantire la mammografia a tutte le donne eleggibili)	pg 37
	<input checked="" type="checkbox"/> Modalità con cui le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli hanno influenzato il processo di elaborazione della linea guida e/o la formulazione delle raccomandazioni	pg 37
19. SUGGERIMENTI E STRUMENTI PER L'IMPLEMENTAZIONE <i>Fornire suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Materiali aggiuntivi per facilitare l'implementazione della linea guida. Ad esempio: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sommario dei documenti della linea guida ○ Link a checklist e algoritmi ○ Link a manuali <i>how-to</i> ○ Soluzioni collegate all'analisi degli ostacoli (vedi item 18) ○ Strumenti per potenziare i fattori facilitanti (vedi item 18) ○ Risultati di eventuali sperimentazioni pilota della linea guida 	pg 37

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
20. IMPLICAZIONI SULLE RISORSE <i>Descrivere il potenziale impatto economico dell'applicazione delle raccomandazioni.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Tipologia d'informazioni economiche considerate (es. valutazioni economiche, costi per l'acquisto di farmaci, ecc.)	pg 33 e 150
	<input checked="" type="checkbox"/> Metodi con cui sono state ricercate le informazioni economiche (es. presenza di un economista sanitario nel gruppo di elaborazione della linea guida, utilizzo di health technology assessment reports, ecc.)	pg 33 e 150
	<input checked="" type="checkbox"/> Descrizione dei dati economici a seguito di indagini specifiche (es. costi di acquisizione di farmaci per un ciclo di cure)	pg 33 e 150
	<input checked="" type="checkbox"/> Descrizione di come tali informazioni sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per la formulazione delle raccomandazioni	pg 33
21. INDICATORI PER IL MONITORAGGIO <i>Fornire gli indicatori per monitorare (audit) l'applicazione delle raccomandazioni della linea guida.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Indicatori per valutare l'implementazione della linea guida o l'aderenza alle raccomandazioni	pg 37
	<input checked="" type="checkbox"/> Indicatori per valutare l'impatto delle raccomandazioni cliniche	pg 37
	<input checked="" type="checkbox"/> Indicazioni su frequenza e intervalli di monitoraggio degli indicatori	pg 37
	<input checked="" type="checkbox"/> Definizioni operative sulle modalità di misurazione degli indicatori	pg 37

Dimensione 6: INDIPENDENZA EDITORIALE		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
22. ENTE FINANZIATORE <i>Riportare l'influenza dell'ente finanziatore sui contenuti della linea guida.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Nome dell'ente finanziatore, oppure dichiarazione esplicita di nessun finanziamento	pg 33
	<input checked="" type="checkbox"/> Dichiarazione esplicita che il contenuto della linea guida non è stato influenzato da chi ne ha finanziato la produzione	pg 33
23. CONFLITTI DI INTERESSE <i>Dichiarare esplicitamente che tutti i componenti del gruppo che ha elaborato la linea guida hanno dichiarato eventuali conflitti di interesse.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Tipologie di conflitti di interessi considerate	pg 32
	<input checked="" type="checkbox"/> Metodi con cui sono stati ricercati i potenziali conflitti di interesse	pg 32
	<input checked="" type="checkbox"/> Descrizione dei conflitti di interesse	pg 222
	<input checked="" type="checkbox"/> Descrizione delle modalità con cui i conflitti di interesse hanno influenzato il processo di sviluppo della linea guida e la formulazione delle raccomandazioni	pg 32