



Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

Rivista quadrimestrale del Centro Interuniversitario
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva

Volume 1 • Numero 3 • Dicembre 2008

RASSEGNE

**Aderenza e persistenza alla terapia:
implicazioni economiche**

**Le potenziali interazioni tra farmaci:
un indicatore di appropriatezza prescrittiva**

**L'uso di nimesulide nella pratica chirurgica
odonto-maxillo-facciale: valutazione
del profilo di sicurezza del farmaco nei trattamenti
a breve termine**

Periodico quadrimestrale
Reg. Trib. N. 506
del 15.09.2008
ISSN 1974-4633



Editore
Elsevier Srl
Via Paleocapa, 7
20121 Milano (MI)

Direttore responsabile
Wubbo Tempel

Coordinamento editoriale
Gloriana Granata

Redazione
Daniela Maccione, Context snc

Grafica e impaginazione
Context snc, Milano

Stampa
Arti Grafiche Nidasio, Assago (MI)
Dicembre 2008

Edizione riservata per i Sigg. Medici
Fuori commercio

© 2008, Elsevier Srl
Tutti i diritti riservati.
È vietato riprodurre, archiviare in un sistema di riproduzione o trasmettere sotto qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, per fotocopia, registrazione o altro, qualsiasi parte di questa pubblicazione senza autorizzazione scritta dell'Editore. L'Editore non si assume alcuna responsabilità per qualsiasi lesione e/o danno a persona o beni in quanto responsabilità di prodotto, negligenza o altrimenti, oppure a operazione di qualsiasi metodo, prodotto, istruzione o idea contenuti nel materiale di cui trattasi. A causa del rapido progresso nella scienza medica, l'Editore raccomanda la verifica indipendente delle diagnosi e del dosaggio dei medicinali.

Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

Rivista quadrimestrale del Centro Interuniversitario
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva

Volume 1 • Numero 3 • Dicembre 2008

Sommario

- ▶ **EDITORIALE** 3
Alberico L. Catapano

- ▶ **RASSEGNE** 5
Aderenza e persistenza alla terapia: implicazioni economiche
Vincenzo Atella

- Le potenziali interazioni tra farmaci: un indicatore di appropriatezza prescrittiva** 11
Elena Tragni, Maria Albrecht, Giampiero Favato, Vasco Pieri,
Alberico Marcobelli, Maria G. Trotta, Alberico L. Catapano

- L'uso di nimesulide nella pratica chirurgica odonto-maxillo-facciale: valutazione del profilo di sicurezza del farmaco nei trattamenti a breve termine** 31
Luca Levirini, Marco Carraro, Lucia Tettamanti, Guido Barello, Irene Vanini

- ▶ **SELEZIONE DALLA LETTERATURA** 34
 - ▶ **Aspettativa di vita in salute: disuguaglianze tra i 25 Stati dell'Unione Europea nel 2005**
 - ▶ **Uso di farmaci nei bambini: studio di coorte in tre Paesi europei**
 - ▶ **Trend di prevalenza d'uso di farmaci in terapia cronica nei bambini: Stati Uniti, 2002-2005**
 - ▶ **Azioni regolatorie riguardanti la sicurezza dei prodotti biologici approvati negli Stati Uniti e in Europa**
Elena Tragni

Editor in Chief

Alberico L. CATAPANO

Dipartimento di Scienze Farmacologiche,
Università degli Studi di Milano

Board editoriale

Ettore AMBROSIONI

Dipartimento di Medicina Clinica e Biotecnologia Applicata,
Università degli Studi di Bologna

Claudio BORGHI

Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento
e Malattie Nefrologiche, Bologna

Achille CAPUTI

Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia,
Università degli Studi di Messina

Michele CARRUBA

Direttore Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia
e Tossicologia Medica, Facoltà di Medicina e Chirurgia,
Università degli Studi di Milano

Renato FELLIN

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università degli Studi di Ferrara

Andrea MEZZETTI

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento,
Università degli Studi "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara

Francesco ROSSI

Facoltà di Medicina e Chirurgia, Sezione Farmacologia
"L. Donatelli", Seconda Università degli Studi di Napoli

Mauro VENEGONI

AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

Cari colleghi,

il terzo numero della nostra rivista è dedicato ad argomenti di rilevanza teorica e pratica. Due rassegne (Vicenzo Atella ed Elena Tragni et al.) riferiscono in merito all'utilizzazione integrata di database per valutazioni economiche e farmacologico-cliniche, aprendo prospettive che fino a pochi anni orsono nessuno considerava; la terza rassegna (Luca Levrini) discute un tema di rilevanza pratica, l'utilizzo dei farmaci antinfiammatori.

L'impiego di database integrati, come quello descritto dal Prof. Atella, conduce a risultati molto interessanti dal punto di vista dell'economia, a un investimento adeguato in termini di appropriatezza e capacità di raggiungimento degli obiettivi terapeutici. Vi corrisponde un risparmio largamente superiore alle attese, che si protrae nel tempo (sino al 2050): e non si tratta di migliaia, ma di milioni di euro risparmiati. Si ritorna, quindi, a un problema ben noto: il coraggio di spendere (poco) per risparmiare (molto). La simulazione di Atella contiene tuttavia una novità importante: il risparmio si evidenzia presto, o addirittura immediatamente dopo l'investimento.

L'approccio di Tragni et al., invece, chiama in causa il concetto delle prescrizioni a rischio di interazioni tra farmaci. Si tratta di una sottoanalisi dei dati dello studio ASSET che risulta decisamente informativa. Com'è noto, la politerapia è un fattore di rischio per interazioni tra farmaci ed eventi avversi a esse associati. Questo studio dimostra quanto tale probabilità sia elevata nella popolazione italiana e apre un capitolo nuovo sui rapporti tra gestori di database e medico. Un'informazione puntuale su tali prescrizioni a rischio potrebbe costituire un metodo eccellente per una gestione integrata del problema con un controllo dei casi di reazioni avverse dovute a interazioni tra farmaci, che – è opportuno ricordare – negli Stati Uniti rappresentano la quarta causa di ospedalizzazione.

Auspico che questi argomenti possano appassionare i lettori, così come hanno appassionato me. Buona lettura!

Alberico L. Catapano

Aderenza e persistenza alla terapia: implicazioni economiche

Vincenzo Atella *

Facoltà di Economia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

PAROLE CHIAVE

Malattie cardiovascolari
Obesità
Diabete
Ipercolesterolemia
Tabagismo
Statine

Sommario

PREMESSE Attualmente le malattie cardiovascolari (CVD) rappresentano a livello mondiale la prima causa di morte e costituiscono un problema rilevante in termini sanitari ed economici. Secondo stime recenti, la situazione è destinata a peggiorare in futuro, alla luce dell'incremento dell'incidenza di obesità e diabete, del rapido invecchiamento della popolazione europea, dell'aumento del tabagismo e dell'ipercolesterolemia. Malgrado l'efficacia delle statine nel ridurre i livelli di colesterolo, oggi nella pratica clinica si assiste a una prescrizione non ottimale di questi farmaci, accompagnata da una scarsa aderenza alla terapia da parte di alcuni pazienti.

SCOPO DELLO STUDIO Il presente lavoro ha valutato il possibile risparmio a lungo termine (2050) derivante dalla riduzione del numero di ospedalizzazioni imputabili a CVD grazie a un miglioramento della terapia farmacologica.

METODI E RISULTATI L'analisi, effettuata sui dati tratti da *Health Search*, database di osservazione longitudinale della Società Italiana di Medicina Generale, ha evidenziato che i risparmi sarebbero significativi: da 3,3 miliardi di euro l'anno nel 2010 a 4,5 miliardi nel 2050. Il risparmio totale sarebbe notevole anche considerando i costi extra dovuti ai farmaci ipocolesterolemizzanti impiegati per il trattamento dei soggetti non aderenti. Particolarmente interessante è la situazione regionale, poiché il quadro differisce dagli oltre 320 milioni di euro che avrebbe potuto risparmiare il Lazio nel 2008, ai circa 630 milioni della Lombardia.

Il problema delle malattie cardiovascolari (CVD)

All'inizio del XX secolo, le malattie cardiovascolari (CVD) erano responsabili del 10% dei decessi in tutto il mondo. Oggi questo dato è salito al 30% e le CVD rappresentano la prima causa di morte. Le cardiopatie causano 1,9 milioni di morti l'anno in tutta l'Unione Europea a seguito di fattori quali ipercolesterolemia, ipertensione, tabagismo e obesità. Nonostante i progressi compiuti negli ultimi 25 anni nelle terapie farmacologiche e nelle cure mediche, le CVD rappresentano a tutt'oggi un problema di enorme rilevanza in termini sanitari ed economici e sono fonte di crescente preoccupazione per il futuro, dato il rapido invecchiamento della popolazione europea e l'aumento dell'incidenza di obesità e diabete, patologie che contribuiscono a un sostanziale incremento del tasso di mortalità per malattie coronariche (CHD).

In termini di età, nella maggior parte degli Stati membri dell'Unione Europea la mediana è ancora oggi > 30 anni, con il picco di 41,6 anni in Italia. Secondo una stima dell'OCSE, nel 2020 il 20% della popolazione in Europa sarà ultrasessantenne, contro il 15% del 2005, mentre gli ultraottantenni rappresenteranno oltre il 5%. Le persone più anziane richiedono maggiori cure mediche e determinano un aumento dei costi a carico dei governi nazionali. L'invecchiamento della popolazione, infatti, implica un aumento dell'incidenza delle CVD, con conseguente maggior aggravio sui sistemi sanitari, già oberati.

L'epidemia di obesità e diabete costituisce un altro fattore importante per i tassi di mortalità da CVD. Secondo stime recenti [1], il numero di pazienti affetti da diabete sa-

* Corrispondenza:

Vincenzo Atella, e-mail: atella@uniroma2.it

L'epidemia di obesità e diabete costituisce un fattore importante per i tassi di mortalità da CVD.

lirà a 30 milioni nel 2020. Obesità e sovrappeso interessano il 30-80% degli adulti nei Paesi dell'area europea dell'OMS. Circa il 20% dei bambini e adolescenti è in sovrappeso e un terzo di loro è obeso. La diffusione dell'obesità è in rapida crescita e, secondo le previsioni, è destinata a interessare 150 milioni di adulti e 15 milioni di bambini entro il 2010.

In aggiunta a questi fattori, la situazione sarà notevolmente peggiorata dalla tendenza al rialzo dei livelli di colesterolo. I governi hanno compiuto sforzi significativi, mediante programmi mirati, per contrastare il tabagismo, ma rimane un gap considerevole nelle politiche e nei piani governativi per quanto riguarda il problema dell'ipercolesterolemia, dell'obesità, del diabete e dei loro effetti congiunti sui tassi di mortalità per CVD. Stime del 2006 [2] segnalano che il costo totale delle cardiopatie nell'Unione Europea è giunto a 192 miliardi di euro l'anno: 110 miliardi per terapie dirette e 72 miliardi per perdita di produttività e assistenza informale. La crescita economica europea può essere sufficiente a coprire la prevista lacuna finanziaria, ma gli alti livelli di disoccupazione e le modeste prospettive di sviluppo lasciano intravedere un futuro tutt'altro che roseo. A complicare ulteriormente il quadro, occorre tenere presente che questi dati possono sottovalutare gravemente il reale carico economico del prossimo futuro, poiché le stime suggeriscono che l'80% delle principali cardiopatie negli uomini di mezza età possa essere attribuito ai tre principali fattori di rischio, ovvero la pressione arteriosa, il colesterolo e il fumo di sigaretta. I cambiamenti nello stile di vita incidono notevolmente sul controllo della salute del cuore, ma tali cambiamenti hanno solo un impatto contenuto e dovranno essere seguiti da terapie mediche a lungo termine. Una riduzione significativa nei livelli di tabagismo ha contribuito a una riduzione delle cardiopatie, ma non si è verificata una riduzione analoga per quanto riguarda i livelli di colesterolo. Con l'aumento previsto della popolazione diabetica in Europa a 30 milioni di unità entro il 2020, si stimano 3 milioni di decessi per diabete correlati all'ipercolesterolemia. Sulla base delle stime al 2003 [2], i costi globali dell'assistenza sanitaria e i costi correlati aumenteranno di circa 63 miliardi di euro l'anno.

Per sostenere una rete di sicurezza sociale, nonostante le pressioni dei costi, i sistemi previdenziali europei dovranno essere oggetto di riforme a lungo termine. Ciò include una maggiore enfasi sulla medicina preventiva, la promozione di una maggiore responsabilità personale e investimenti individuali nelle cure sanitarie. Le istituzioni e i professionisti della sanità sono concordi nel ritenere che la riduzione dei livelli di colesterolo possa essere un metodo efficace per controllare e ridurre i costi sanitari e previdenziali riferiti all'aumento delle ospedalizzazioni e del tasso di mortalità per malattie cardiovascolari, che altrimenti raggiungerebbero il punto di rottura in termini di sostenibilità finanziaria negli anni 2030-2040.

Il ruolo delle terapie di riduzione del colesterolo e il problema del gap terapeutico

L'introduzione delle statine nel 1987 ha determinato un rapido e radicale cambiamento nel trattamento dei pazienti affetti da ipercolesterolemia. Oggi esiste un vasto corpo di letteratura medica e clinica [3] che dimostra l'efficacia delle statine nella riduzione del rischio di CHD. Il dato più importante è che la riduzione dei livelli di colesterolo LDL ha comportato la riduzione di mortalità e morbilità nei pazienti affetti da malattia coronarica.

Nonostante l'importanza delle statine nella riduzione dei livelli di colesterolo e la loro rapida diffusione come strategia terapeutica, nella pratica clinica non si riscontra ancora una prescrizione ottimale dei farmaci, basata su una valutazione completa dei fattori di rischio, e permane un'adesione non totale da parte dei pazienti. Ciò implica una "carenza terapeutica" per le persone ad alto rischio cardiovascolare. La scarsa riduzione del colesterolo è il risultato di una serie di fattori, tra cui l'implementazione inadeguata delle linee guida, l'utilizzo insufficiente delle terapie per la normalizzazione dei livelli di colesterolo e una bassa adesione dei pazienti. Questi fattori sono estremamente importanti nella determinazione dell'efficacia della terapia.

In un contesto caratterizzato dall'invecchiamento della popolazione e da un numero crescente di persone affette da obesità e diabete, un migliore trattamento farmacologico – che significa colmare il gap in termini di "carenza terapeutica" e "inadeguatezza

Nonostante l'importanza delle statine nella riduzione dei livelli di colesterolo e la loro rapida diffusione come strategia terapeutica, nella pratica clinica non si riscontra ancora una prescrizione ottimale dei farmaci.

terapeutica” – pare un’alternativa percorribile per ridurre i tassi di ospedalizzazione e mortalità nel futuro e, di conseguenza, i costi.

Obiettivo della ricerca

Limitando la nostra analisi al Sistema Sanitario Nazionale (SSN) italiano, ricaviamo stime a lungo termine (fino al 2050) del possibile risparmio derivante dalla riduzione del numero di ospedalizzazioni dovute a CVD grazie al semplice miglioramento della terapia farmacologica nella prevenzione primaria e secondaria.

Vista la notevole diversità del profilo demografico della popolazione italiana in termini di età nelle varie regioni, forniamo anche stime a livello regionale che si rivelano piuttosto interessanti in una prospettiva di politica sanitaria, data l’organizzazione federalistica adottata dal SSN italiano.

L’analisi empirica è basata su dati di assistenza primaria tratti da *Health Search* (HS), un database di osservazione longitudinale creato dalla Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) nel 1998, in cui confluiscono i dati delle cartelle elettroniche di pazienti di oltre 700 medici di Medicina Generale in tutta Italia. I medici partecipanti vengono selezionati su base geografica (in funzione dell’organizzazione regionale del SSN), in modo da includere un numero di pazienti proporzionale alla popolazione adulta italiana. Al 31 dicembre 2006 il database conteneva informazioni raccolte da 796 medici di Medicina Generale, per un totale di 1.532.357 pazienti, 15.727.442 diagnosi, 108.441.541 accertamenti diagnostici e 77.276.255 prescrizioni.

Per studiare gli effetti clinici ed economici della terapia farmacologica basata sulle statine, abbiamo estratto un sottocampione di pazienti dal database HS. La selezione è stata effettuata utilizzando due criteri di inclusione principali:

- pazienti di età compresa tra 39 e 70 anni al momento del primo inserimento nel database;
- pazienti ai quali erano state prescritte statine in qualsiasi momento nel periodo 2002-2006.

Risultati principali

L’analisi econometrica condotta ha consentito di ricavare una misura dei potenziali benefici (riduzione della probabilità di ospedalizzazione) a favore del SSN che possono derivare dal miglioramento della terapia farmacologica nel periodo 2010-2050.

Dal punto di vista economico, il risparmio potenziale viene ottenuto moltiplicando il costo totale unitario (costi diretti + indiretti) di un evento CVD per il numero di eventi potenzialmente evitabili attraverso il miglioramento della terapia farmacologica con statine per regione, sesso, fascia di età e tempo. In questo ambito, ci allineiamo a ciò che è già stato fatto in letteratura utilizzando – quando i dati lo consentono – le stime di costo ottenute in studi precedenti. In particolare, adottiamo una prospettiva societale che tiene conto della stima dei costi indiretti, principalmente sanitari, e dei costi indiretti, per esempio quelli che ricadono fuori del settore sanitario, tra cui i costi associati alle cure non pagate e alle perdite di produttività associate a morte prematura o morbidità. L’unità temporale adottata per la stima dei costi è stata l’anno. Quando le stime dei costi differivano dall’anno di base di riferimento (2008), sono state convertite ai prezzi del 2008 impiegando il componente di spesa sanitaria del prezzo al consumo e adeguando i redditi sulla base degli indici di inflazione salariale. I costi diretti sono stati limitati ai costi di ospedalizzazione e trattamento, mentre per i costi indiretti ci siamo serviti di quelli segnalati nell’edizione 2008 dell’annuario *European Cardiovascular Disease Statistics*.

Inoltre, per ottenere il profilo temporale di questi risparmi nel periodo 2010-2050, abbiamo presupposto che l’effetto terapeutico delle statine rimanga costante lungo tutto il periodo considerato. Sulla base di tale presupposto, il profilo di risparmio nel tempo sarà solo funzione del profilo demografico. Nella **Tab. 1** sono riepilogati i risultati principali. I possibili risparmi sono considerevoli e variano da 3,3 miliardi di euro l’anno nel 2010 a 4,5 miliardi nel 2050. Il dato più alto riguarda gli uomini, in quanto sono maggiormente colpiti da CVD e possono quindi trarre maggiori benefici da una terapia farma-

I possibili risparmi sono considerevoli e variano da 3,3 miliardi di euro l’anno nel 2010 a 4,5 miliardi nel 2050.

Tabella 1 Evoluzione temporale dei potenziali risparmi (dati in milioni di euro)

Totale	2010	2020	2030	2040	2050
• Riduzione delle ospedalizzazioni	-120.535,7	-133.382,1	-143.435,0	-162.864,7	-141.108,6
• Riduzione dei costi diretti	-2.305,3	-2.546,8	-2.734,2	-3.104,7	-2.686,7
di cui riduzione dei costi ospedalieri	-565,6	-626,7	-674,5	-766,7	-664,5
di cui riduzione di altri costi diretti	-1.739,6	-1.920,2	-2.059,7	-2.338,0	-2.022,2
• Riduzione dei costi indiretti	-1.041,7	-1.149,8	-1.233,3	-1.400,0	-1.210,9
• <i>Totale riduzione dei costi</i>	-3.346,9	-3.696,6	-3.967,5	-4.504,7	-3.897,5
• Aumento dei costi per statine	435,3	435,3	435,3	435,3	435,3
• <i>Totale riduzione dei costi netti</i>	-2.911,6	-3.261,3	-3.532,2	-4.069,4	-3.462,2
Uomini					
• Riduzione delle ospedalizzazioni	-79.878,7	-89.470,3	-97.093,9	-111.482,5	-96.909,4
• Riduzione dei costi diretti	-1.459,4	-1.634,4	-1.773,4	-2.036,9	-1.769,7
di cui riduzione dei costi ospedalieri	-393,2	-440,4	-477,9	-548,7	-477,0
di cui riduzione di altri costi diretti	-1.066,2	-1.194,0	-1.295,5	-1.488,2	-1.292,7
• Riduzione dei costi indiretti	-638,5	-714,9	-775,7	-891,1	-774,1
• <i>Totale riduzione dei costi</i>	-2.097,8	-2.349,3	-2.549,1	-2.928,0	-2.543,7
Donne					
• Riduzione delle ospedalizzazioni	-40.657,0	-43.911,8	-46.341,1	-51.382,2	-44.199,2
• Riduzione dei costi diretti	-845,9	-912,5	-960,8	-1.067,8	-917,0
di cui riduzione dei costi ospedalieri	-172,5	-186,3	-196,6	-218,0	-187,5
di cui riduzione di altri costi diretti	-673,4	-726,2	-764,2	-849,9	-729,5
• Riduzione dei costi indiretti	-403,2	-434,8	-457,6	-508,9	-436,8
• <i>Totale riduzione dei costi</i>	-1.249,1	-1.347,3	-1.418,3	-1.576,7	-1.353,8

cologica migliore. Anche dopo avere considerato i costi extra dei farmaci ipocolesterolemizzanti necessari per trattare al meglio i pazienti non aderenti, il risparmio totale permane significativo: varia, infatti, da 2,9 miliardi di euro l'anno nel 2010 a 3,5 miliardi nel 2050. Questi ultimi dati sono stati ricavati in base all'ipotesi che rimangano costanti la tecnologia (nessuna immissione di nuovi farmaci sul mercato) e i prezzi. Entrambi i criteri sono alquanto restrittivi in relazione alle nostre stime di risparmio economico. In realtà, l'ipotesi della tecnologia costante esclude la possibilità che siano immessi sul mercato nuovi farmaci più efficaci e conduce a sottostimare possibili futuri miglioramenti in termini di riduzione dei ricoveri ospedalieri. Nello stesso tempo, l'ipotesi dei prezzi costanti non prende in considerazione il risparmio nella spesa farmaceutica che si associa all'ingresso nel mercato dei generici.

Uno degli aspetti più interessanti emerso dalla ricerca è che i benefici derivanti dalla strategia di prevenzione sarebbero immediatamente disponibili.

Uno degli aspetti più interessanti emerso dalla ricerca è che i benefici derivanti da una tale strategia di prevenzione sarebbero immediatamente disponibili. Basti pensare che se si potesse avviare da oggi una prevenzione primaria e secondaria ottimale, già a fine anno sarebbe possibile registrare risparmi pari a circa 1,5 miliardi di euro. Nel solo arco dei prossimi 20 anni si potrebbe realizzare un risparmio complessivo netto di oltre 60 miliardi di euro, e di oltre 120 miliardi fino al 2050.

A livello regionale la situazione è ancora più interessante, in quanto i profili demografici differiscono da regione a regione. Per esempio, si stima che la regione Lazio già dal 2008 avrebbe potuto risparmiare oltre 320 milioni di euro, che salirebbero a quasi 340 nel 2010, per arrivare a circa 450 milioni nel 2040 (a prezzi costanti); la Campania nel 2008 avrebbe potuto risparmiare circa 330 milioni, che salirebbero a circa 340 nel 2010, per poi arrivare a 506 milioni nel 2040; per la Puglia i risparmi sarebbero pari a 205 milioni nel 2008, 211 milioni nel 2010 e circa 290 milioni nel 2040; in Sicilia si sarebbero avuti 306 milioni di risparmio nel 2008, 311 nel 2010 e circa 405 milioni nel 2040. Infine, una regione come la Lombardia avrebbe potuto risparmiare addirittura circa 630 milioni nel 2008, che salirebbero a 664 nel 2010, per arrivare a circa 920 milioni nel 2040.

Nelle **Fig. 1 e 2** sono indicati i profili dei potenziali risparmi per le singole regioni dal 2010 al 2050. Per migliorare il confronto tra i profili di risparmio, abbiamo standardiz-

Figura 1 Evoluzione dei risparmi (riduzione dei costi diretti e indiretti): uomini

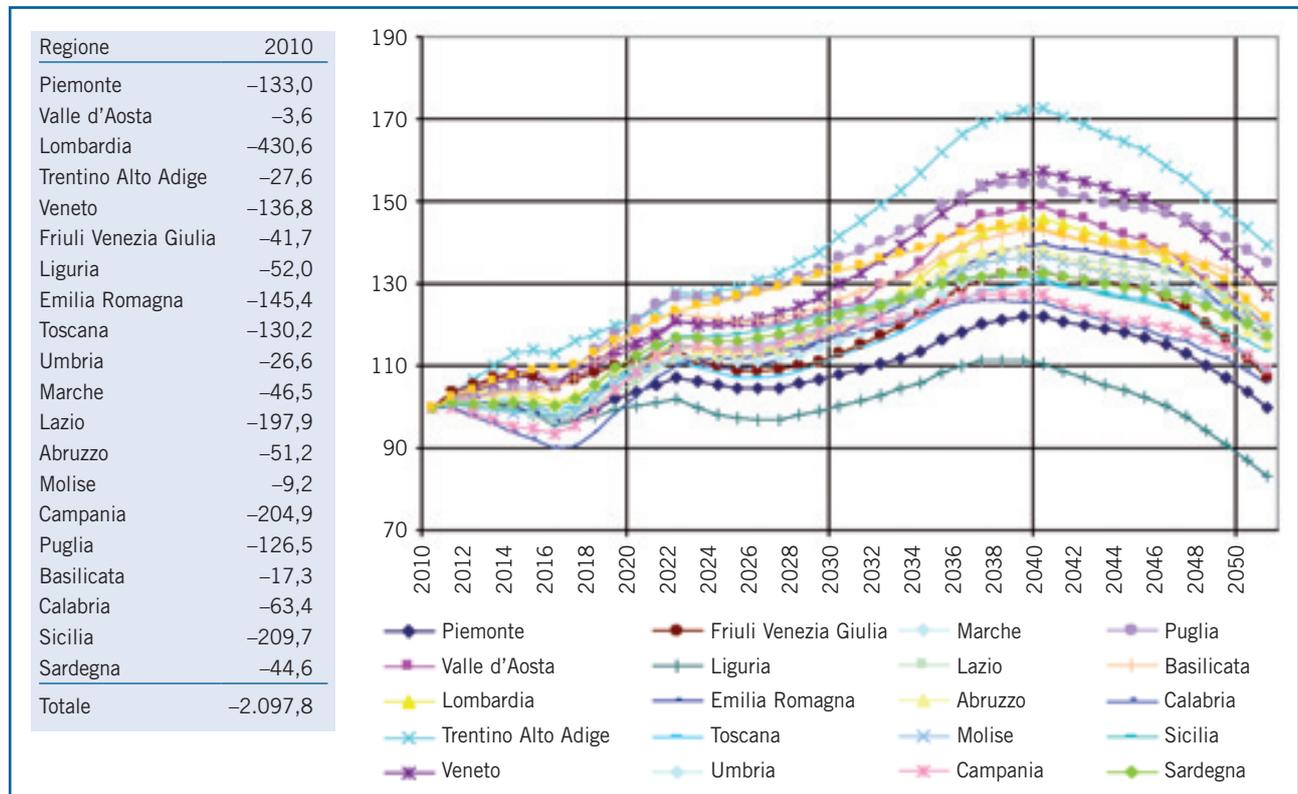
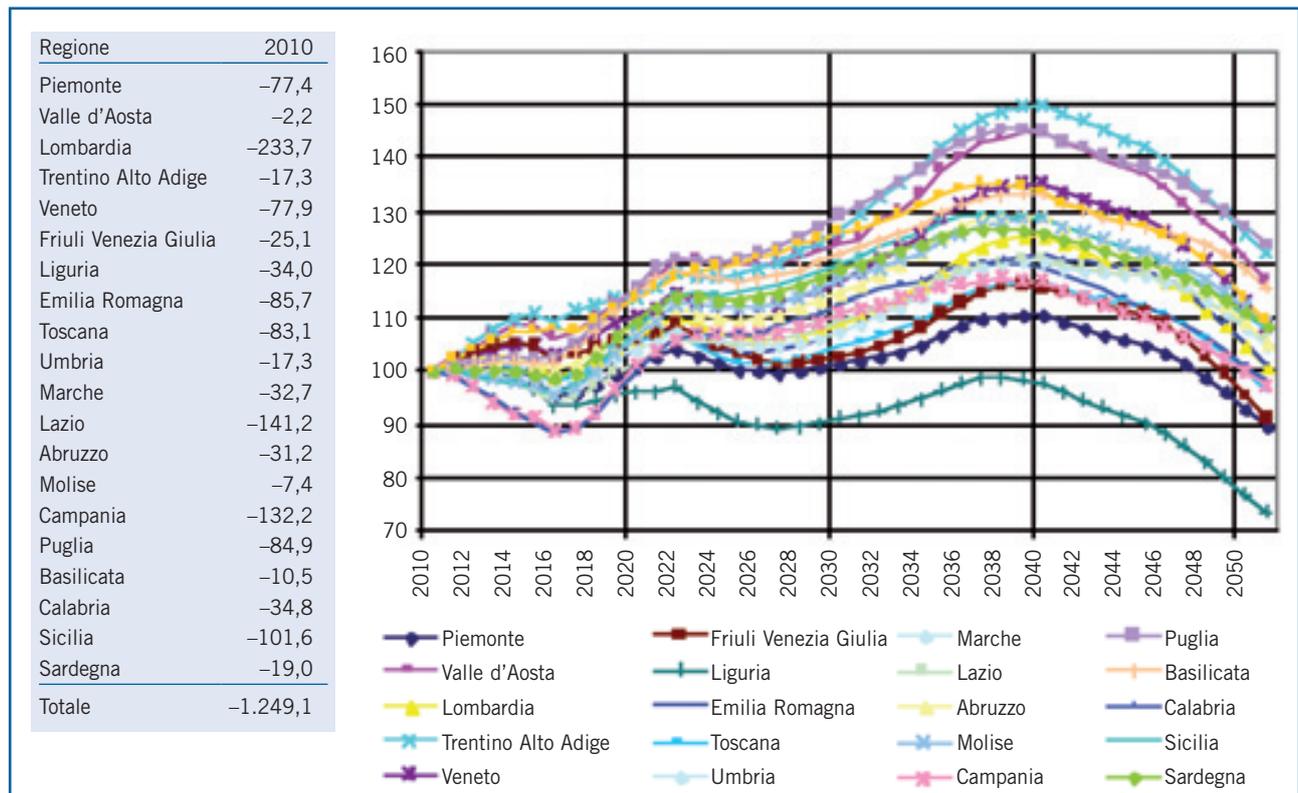


Figura 2 Evoluzione dei risparmi (riduzione dei costi diretti e indiretti): donne



zato a 100 il risparmio per il 2010. I grafici indicano che per alcune regioni (Trentino e Campania) questo risparmio si incrementerà notevolmente nel tempo (nel campione maschile +70% per il Trentino e +53% per la Campania nel 2040), mentre per altre rimarrà sostanzialmente invariato o si ridurrà nel futuro (Liguria). Questi risultati possono essere interpretati secondo una chiave di lettura alternativa: regioni come il Trentino e la Campania dovranno sostenere costi molto elevati per le malattie cardiovascolari se non adotteranno strategie migliori di prevenzione primaria e secondaria, mentre la situazione in Liguria è meno problematica.

Bibliografia

- [1] Branca F, Nikogosian H, Lobstein T (eds). The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response. World Health Organization: Copenhagen, 2007.
- [2] Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J* 2006;27(13):1610-9.
- [3] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267-78.

Le potenziali interazioni tra farmaci: un indicatore di appropriatezza prescrittiva

Elena Tragni¹ *, Maria Albrecht¹, Giampiero Favato², Vasco Pieri¹,
Alberico Marcobelli³, Maria G. Trotta⁴, Alberico L. Catapano¹

¹ SEFAP, Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Università degli Studi di Milano

² School of Projects, Processes and Systems, Henley Management College, UK

³ ASSR Marche

⁴ ASSR Basilicata

PAROLE CHIAVE

Interazioni tra farmaci
Appropriatezza prescrittiva
Farmacoutilizzazione
Database amministrativi

Sommario

PREMESSE Con i termini "interazione tra farmaci" (DDI) si definisce, generalmente, il fenomeno che si verifica quando gli effetti, terapeutici o tossici, di un farmaco sono modificati dalla precedente o concomitante assunzione di altri agenti farmacologicamente attivi. Nella pratica clinica esso riveste, da un punto di vista epidemiologico, una grande rilevanza; è stato infatti stimato che il 6-30% di tutte le reazioni avverse sia causato da un'interazione tra farmaci. Le DDI rappresentano un indicatore fondamentale di un atteggiamento prescrittivo non appropriato.

SCOPO DELLO STUDIO Dopo una descrizione delle caratteristiche farmacocinetiche, farmacodinamiche ed epidemiologiche delle DDI e dei fattori di rischio che le determinano, vengono illustrati i risultati di uno studio di farmacoutilizzazione condotto dal SEFAP, che ha impiegato i dati ricavati dai database dei servizi farmaceutici delle ASSR Marche e Basilicata. Lo studio è stato realizzato svolgendo due differenti tipi di analisi: (A) analisi per coppie predeterminate (warfarin-levotiroxina, warfarin-itraconazolo, simvastatina-gemfibrozil, simvastatina-claritromicina, atenololo-verapamil) con valutazione della prevalenza delle prescrizioni concorrenti, concomitanti e contemporanee a uno stesso paziente dei due farmaci della coppia potenzialmente interagente, nel periodo 1° gennaio 2004-31 agosto 2005; (B) analisi della prevalenza di prescrizioni concorrenti, concomitanti e contemporanee, relativa all'anno 2004, di farmaci potenzialmente interagenti in una coorte di pazienti in trattamento cronico (warfarin, simvastatina, enalapril).

RISULTATI I dati ottenuti evidenziano una frequenza non trascurabile delle potenziali interazioni tra farmaci, soprattutto negli anziani, sebbene le caratteristiche dello studio non permettano di stimare la reale incidenza di reazioni avverse eventualmente conseguenti alle prescrizioni.

Introduzione

Gli errori connessi all'uso dei farmaci rappresentano un argomento estremamente popolare nell'ambito della letteratura medica, trattandosi, di fatto, di una delle categorie di errori più comunemente commessi nell'esercizio della professione. L'Institute of Medicine stima che, nei soli ospedali, gli errori prevenibili nell'uso dei farmaci causino più di 7.000 morti l'anno [1]. Dalla *Harvard Medical Practice Study* [2], le reazioni avverse da farmaci (*Adverse Drug Reactions*, ADR) emergono come la più comune singola causa di danno per i pazienti ospedalizzati, valutata nell'ordine del 19% di tutte le lesioni iatrogene. Da uno studio condotto nel Regno Unito più della metà degli eventi registrati risulta dovuta a errori legati all'uso dei farmaci e a una gestione clinica in reparto non corretta [3]. Uno studio [4] ha riportato che, in un ospedale universitario, circa il 30% dei danni subiti dai pazienti durante il ricovero in ospedale era stato provocato da ADR pre-

* Corrispondenza:

Elena Tragni, SEFAP, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, via Balzaretti 9, 20133 Milano,
e-mail: elena.tragni@unimi.it

venibili; tali eventi causano un aumento dei costi sostenuti dall'ospedale valutato in 4.700 dollari, cifra che, estrapolata per l'intera nazione, suggerisce che il danno economico derivante da questi eventi ammonta a circa 2 miliardi di dollari. La situazione non migliora se si considerano i pazienti ambulatoriali: quasi l'8% delle visite mediche degli ultrasessantacinquenni si conclude con una prescrizione potenzialmente inappropriata [5]. Uno studio analogo condotto in Europa [6] ha restituito valori analoghi, con un preoccupante picco del 25,6% registrato in Italia. Ne consegue che appropriatezza prescrittiva e uso razionale dei farmaci siano fondamentali per contrastare tali problemi. Secondo l'OMS [7] *uso razionale* dei farmaci significa che "i pazienti ricevono le medicine appropriate alle loro necessità cliniche, in dosi che rispondono alle loro esigenze individuali, per un periodo di tempo adeguato, e al costo più basso per loro e la comunità". L'uso eccessivo, non sufficiente o scorretto dei farmaci può comportare un aumento di morbilità e mortalità e un consumo evitabile di risorse già limitate. Tale enunciazione è stata in seguito modificata introducendo il concetto di *indicatore generale di qualità di cura*, concepito come "elemento misurabile di performance prescrittiva per il quale esiste evidenza o consenso che possa essere usato per valutare la qualità di cura fornita e le sue variazioni" [8].

La moderna farmacoterapia è caratterizzata dal ricorso a regimi terapeutici che prevedono l'utilizzo di più di un farmaco. Essi rappresentano, per il clinico, un'importante opportunità, che permette di ampliare la portata dell'intervento terapeutico, agendo su più meccanismi patogenetici della malattia in questione e consentendo l'impiego di regimi posologici che prevedono l'utilizzo di dosi submassimali, con l'effetto di preservare, in tale maniera, il paziente dai potenziali effetti avversi dei singoli farmaci o contrastare, con uno dei farmaci, gli effetti collaterali indotti dall'altro.

Peraltro, il ricorso alla polifarmacoterapia diviene una necessità nel momento in cui il paziente da trattare sia affetto da più patologie, ciascuna delle quali richiede una gestione terapeutica con prodotti anche molto diversi tra loro. Inoltre, l'applicazione della *evidence-based medicine* tende ad aumentare il numero di farmaci prescritti per trattare una condizione patologica.

Tale pratica non è tuttavia scevra da pericoli: l'uso di più farmaci significa, *in primis*, anche una maggiore probabilità di incorrere in possibili effetti avversi, oltre a esporre i pazienti al rischio di interazioni. Inoltre regimi terapeutici complessi possono esercitare un effetto negativo sull'aderenza alla terapia da parte del paziente e porre problemi di eccessiva onerosità. Non c'è dubbio che nella pratica clinica le interazioni tra farmaci rivestano, sia da un punto di vista epidemiologico che da un punto di vista clinico, una grande rilevanza (incremento del rischio di ospedalizzazione [9], della durata della degenza [10] e, in generale, della morbilità dei pazienti coinvolti).

La polifarmacoterapia di per sé è spesso impiegata come indicatore di una qualità prescrittiva non ottimale, essendo associata a un incremento del rischio di reazioni avverse, interazioni tra farmaci e uso di medicinali non necessari [11,12]. L'uso contemporaneo di 5 o più farmaci è il cut-off più comunemente utilizzato per definire l'esposizione di un paziente alla pratica della polifarmacoterapia [13].

Sebbene l'incidenza e la prevalenza effettiva degli eventi avversi causati dalle interazioni farmacologiche non siano completamente note, esse rappresentano un rilevante problema sanitario anche se sono generalmente prevenibili. Per esempio, Gurwitz *et al.* [14] hanno riportato che il 13% degli errori prescrittivi evitabili riscontrati nella pratica ambulatoriale è ascrivibile alle interazioni farmacologiche. Lo studio dimostra un aumento nella morbilità e mortalità associate all'iperkaliemia in pazienti anziani con insufficienza cardiaca congestizia.

La polifarmacoterapia di per sé è spesso impiegata come indicatore di una qualità prescrittiva non ottimale.

Interazioni tra farmaci

Con i termini "interazione tra farmaci" viene generalmente definito il fenomeno che si verifica quando gli effetti, terapeutici o tossici, di un farmaco sono modificati dalla precedente o concomitante assunzione di altri agenti farmacologicamente attivi. Tali alterazioni possono risultare in un aumento della tossicità del farmaco o, viceversa, provocare una riduzione dell'attività terapeutica, privando i pazienti coinvolti degli effetti benefici dei medicamenti assunti. Si dovrebbe parlare di interazione solo quando la risposta alla combinazione è diversa dalla somma algebrica delle singole azioni separate.

Gli esiti che è lecito attendersi in seguito all'associazione di più farmaci possono consistere in: aumento degli effetti terapeutici e/o tossici di uno o più dei farmaci somministrati; riduzione o scomparsa dell'efficacia terapeutica di uno o più dei farmaci somministrati.

Quando invece le risposte sono semplicemente additive, non si tratta di interazioni in senso stretto, in quanto i farmaci non si influenzano reciprocamente. Per esempio, sia corticosteroidi che diuretici tiazidici possono causare ipokaliemia; se somministrati insieme, l'effetto si somma senza che vi sia interferenza. Nonostante ciò, l'esito dell'effetto combinato può egualmente essere dannoso e, per questo motivo, incluso, da un punto di vista pratico, tra le interazioni di cui il clinico deve tenere conto.

Gli esiti che è dunque lecito attendersi in seguito all'associazione di più farmaci possono consistere in: aumento degli effetti terapeutici e/o tossici di uno o più dei farmaci somministrati; riduzione o scomparsa dell'efficacia terapeutica di uno o più dei farmaci somministrati.

Aumento degli effetti terapeutici e/o tossici di uno o più dei farmaci somministrati. È attribuibile ai fenomeni descritti qui di seguito.

- **Sommazione.** La somministrazione contemporanea di due farmaci che producono lo stesso effetto finale, ma con due meccanismi diversi, determinerà la comparsa di un effetto combinato che è il risultato della somma degli effetti singoli.
Esempio: paracetamolo e codeina agiscono con due meccanismi diversi, inducendo un maggiore effetto analgesico finale.
- **Addizione.** Se due farmaci esercitano lo stesso effetto farmacologico per mezzo dello stesso meccanismo, l'effetto finale è definito additivo e non può superare in intensità la risposta massimale ottenibile con dosi adeguate di uno solo dei due farmaci.
Esempio: la somministrazione di due FANS produrrà un effetto complessivo additivo.
- **Sinergismo.** L'effetto finale è superiore alla somma algebrica delle risposte individuali a due farmaci che esercitano lo stesso effetto farmacologico con due meccanismi uguali o diversi.
Esempio: trimetoprim e sulfametossazolo bloccano in due punti diversi la sintesi degli acidi nucleici, producendo un effetto antibatterico finale superiore alla semplice somma dei singoli.
- **Potenziamento.** In questo caso solo uno dei farmaci cosomministrati esercita tutto l'effetto osservato, mentre l'altro è solo in grado di potenziare l'azione del primo.
Esempio: l'acido clavulanico potenzia l'azione dell'amoxicillina, impedendone la degradazione da parte delle beta-lattamasi batteriche.

Riduzione o scomparsa dell'efficacia terapeutica di uno o più farmaci somministrati. Le interazioni in grado di condurre alla riduzione degli effetti individuali dei due farmaci comprendono le seguenti.

- **Neutralizzazione.** Può realizzarsi prima o dopo l'assorbimento e consiste in una diretta interazione chimico-fisica di tipo inattivante tra due farmaci. Se la neutralizzazione si verifica prima ancora della somministrazione, si parla più propriamente di *incompatibilità*; se è intenzionalmente provocata al fine di prevenire un effetto tossico, viene generalmente definita *antidotismo*.
Esempio: l'acido etilendiamminotetracetico (EDTA) blocca l'azione tossica dei metalli pesanti attraverso la formazione di chelati stabili.
- **Degradazione.** È il fenomeno opposto al potenziamento: uno dei due farmaci esercita tutto l'effetto osservato, mentre l'altro ha solamente la proprietà di ridurre o annullare l'azione del primo.
- **Antagonismo.** FISIOLOGICO: entrambi i farmaci agiscono su recettori diversi appartenenti a due sistemi che mediano effetti opposti su uno stesso organo o funzione. RECEPTORIALE: il farmaco antagonista si lega al recettore impedendo all'agonista di esplicare il proprio effetto.

Un caso particolare di interazione è l'*inversione*, in cui due farmaci, che singolarmente producono lo stesso effetto, quando somministrati in associazione causano effetti di segno opposto. Un esempio di questo fenomeno è la somministrazione di adrenalina in seguito all'assunzione di ergotamina: si osserverà dilatazione dei vasi, anziché costrizione.

Meccanismi delle interazioni tra farmaci

Le interazioni possono essere distinte in due grandi categorie: interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche. Le prime includono le interferenze che possono verificarsi

durante i processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione. Questi processi sono di per sé soggetti a una certa variabilità interindividuale; per tale motivo, la prevedibilità di dette interazioni è limitata, oltre che dalla difficoltà di conoscere il profilo farmacocinetico di tutti i farmaci, anche dall'impossibilità pratica di individuarne a priori l'entità e quindi la reale portata clinica. Le interazioni farmacodinamiche si riferiscono agli effetti risultanti dalle azioni specifiche dei composti e sono, in generale, più prevedibili.

Occorre comunque ricordare che i farmaci, non di rado, interagiscono attraverso meccanismi multipli che si sviluppano in concerto. L'incremento della tossicità della digossina dovuto all'assunzione contemporanea di furosemide ha basi sia cinetiche che dinamiche: la furosemide, oltre a essere un inibitore della secrezione tubulare del glicoside, produce anche un potenziamento della depressione della pompa Na^+/K^+ ATPasi secondario all'effetto ipokaliemizzante comune a tutti i diuretici dell'ansa.

Farmaci a rischio di interazione

Benché siano state descritte numerosissime interazioni tra farmaci, il numero di quelle clinicamente rilevanti è notevolmente più basso.

Le interazioni, generalmente, si manifestano più di frequente all'inizio o alla sospensione della somministrazione del composto interagente. I farmaci coinvolti nello scatenamento di eventi clinici di rilievo sono, di solito, sostanze di largo impiego e interferenti con processi vitali critici. Le probabilità assumono importanza clinica in presenza di:

- *basso indice terapeutico* (rapporto tra la dose tossica e quella terapeutica). Tra i farmaci con questa caratteristica vi sono gli anticoagulanti orali, alcuni antidiabetici (in particolare le sulfaniluree), alcuni anticonvulsivanti, gli antidepressivi triciclici, i farmaci antiaritmici, la digossina, i FANS (incluso l'acido acetilsalicilico), i neurolettici e il litio, molti farmaci per il cancro, gli agenti immunosoppressori e la teofillina;
- *curve dose-risposta ripide*. Un aumento, anche piccolo, della concentrazione del farmaco produce un notevole incremento dell'effetto provocato;
- *metabolismo capacità-dipendente* e quindi saturabile. La velocità di biotrasformazione è limitata dalla ridotta disponibilità enzimatica. È il caso, per esempio, della fenitoina, le cui vie enzimatiche di metabolismo possono essere saturate per dosi di poco superiori a quelle terapeutiche; per tale motivo, un'inibizione metabolica anche modesta può rendere insufficiente la sua ossidazione e causare l'accumulo del farmaco;
- *basso volume di distribuzione*, nel caso di spiazzamento dalle proteine plasmatiche.

Anche la frequenza d'uso di alcune di queste molecole è alla base della loro importanza in relazione all'incidenza delle interazioni che le coinvolgono. I FANS, categoria di farmaci ampiamente prescritta, potrebbero essere causa del 15-35% delle ulcere peptiche complicate [15] e le loro interazioni con corticosteroidi, anticoagulanti e altri FANS (frequentemente cosomministrati, o per decisione medica o per automedicazione) costituiscono un importante problema clinico. Gli ACE-inibitori sono, da anni, in testa alla classifica dei farmaci più prescritti e venduti: non sorprende, quindi, il fatto che, in uno studio condotto negli Stati Uniti nel periodo 1993-1995 [16], i farmaci maggiormente correlati alle ospedalizzazioni fossero gli ACE-inibitori somministrati contemporaneamente a integratori a base di potassio.

Epidemiologia delle interazioni tra farmaci

Non vi è dubbio che nella pratica clinica le interazioni tra farmaci rivestano, da un punto di vista epidemiologico, una grande importanza: è stato stimato che il 6-30% di tutte le ADR sia causato da un'interazione tra farmaci [17]. La valutazione dell'incidenza delle interazioni varia molto da studio a studio. Essa dipende dai pazienti selezionati, dalla loro età e dalla gravità della malattia, ed è in relazione con il tipo di interazioni in studio e con il fatto che si tratti di interazioni potenziali o reali. Non tutte le interazioni potenziali, infatti, si traducono in eventi clinicamente rilevanti.

Un lavoro pubblicato nel 1988 da Grymonpre *et al.* [18] ha costituito una pietra miliare nello studio dell'epidemiologia delle interazioni. Esso ha stimato l'incidenza dei ricoveri probabilmente causati da interazioni nel 2,8%, valore che, in un Paese delle dimensioni degli Stati Uniti, significa 245.280 ricoveri l'anno, con un probabile costo annuo di 1,3 miliardi di dollari. A posteriori, grazie alla migliore abilità di identificazio-

Non tutte le interazioni potenziali si traducono in eventi clinicamente rilevanti.

Diversi studi dimostrano che l'esposizione a potenziali interazioni determina un incremento del rischio di ospedalizzazione, della durata della degenza e, in generale, della morbilità dei pazienti coinvolti.

ne delle interazioni tra farmaci acquisita col tempo, non è irragionevole ritenere che queste stime vadano modificate al rialzo [19].

La variabilità del dato di incidenza che si registra tra uno studio e l'altro risente fortemente anche del tipo di popolazione esaminata: se, considerando la popolazione generale, la percentuale interessata dalla presenza di potenziali interazioni farmacologiche è relativamente bassa, la valutazione dello stesso dato in coorti costituite da soggetti anziani ha portato alla misurazione di livelli di prevalenza fino all'88,8% [20].

Diversi studi dimostrano che l'esposizione a potenziali interazioni determina un incremento del rischio di ospedalizzazione, della durata della degenza e, in generale, della morbilità dei pazienti coinvolti. Per esempio, tra i pazienti trattati con warfarin, la presenza di un farmaco che interagisca con esso comporta una significativa differenza nelle misure di outcome (durata dell'ospedalizzazione, numero di esami di laboratorio e di test eseguiti). I pazienti con il farmaco interagente rimangono in ospedale per 3,14 giorni in più, con un costo compreso tra 799 e 1.005 dollari [10].

Un ampio studio [21], realizzato su 13.062 soggetti arruolati nel database americano Kaiser Permanente, ha evidenziato, nei pazienti sottoposti a trattamento con combinazioni di farmaci potenzialmente pericolose, un rischio di ospedalizzazione eccedente del 34% rispetto a quello dei soggetti non esposti.

L'incidenza delle interazioni è piuttosto difficile da valutare anche a causa di differenze metodologiche. Tale difficoltà nasce, *in primis*, da una notevole confusione di tipo lessicale: gli autori utilizzano, per riferirsi all'uso di due o più farmaci nella stessa cornice temporale, una variegata gamma di termini (*comedicazione, concomitanza, concorrenza, cosomministrazione, polifarmacoterapia*) e attribuiscono a essi diversi significati.

Ulteriori fonti di variabilità sono le caratteristiche dei pazienti selezionati, età e gravità delle malattie da cui questi sono affetti, il setting prescelto, il tipo di interazioni oggetto di studio e il fatto che si tratti di interazioni potenziali o reali. Non tutte le interazioni potenziali, infatti, si traducono in eventi clinicamente rilevanti: la maggior parte fa riferimento non alle interazioni che hanno provocato un problema clinicamente rilevante, ma a quelle potenziali ovvero prevedibili a priori, a partire dalle proprietà farmacologiche note dei farmaci implicati.

L'utilizzo di parametri disomogenei produce altresì differenze statisticamente significative nella stima dell'esposizione della popolazione considerata all'evento oggetto di studio e difficoltà a replicare gli studi farmacoepidemiologici in materia; inoltre rappresenta una complicazione per la realizzazione di revisioni sistematiche e metanalisi.

Fonti informative sulle interazioni

Dal momento in cui il problema delle potenziali interazioni tra farmaci è emerso all'attenzione degli esperti, le conoscenze in questo campo si sono ampliate a dismisura.

Le fonti informative primarie sono di qualità e attendibilità estremamente variabili: la supposta capacità interagente di due farmaci può trarre la sua fonte documentale da studi ben disegnati e condotti su un ampio numero di persone, così come può provenire dalla segnalazione di casi individuali. In quest'ultimo caso è necessario procedere con particolare attenzione prima di effettuare estrapolazioni. A un livello di significatività ancora inferiore si trovano dati provenienti da studi *in vitro* o *in silico* o basati solamente su speculazioni o teorie. Si tratta, inoltre, di uno dei campi della pratica medica in cui è più marcata la distanza tra il livello raggiunto dalle conoscenze teoriche e la reale possibilità di trasferirle nel contesto clinico di tutti i giorni e trarne regole generali da applicare ai pazienti. Il medico che prescrive, generalmente, non entra in contatto con le fonti primarie, ma si informa usando lavori in cui i dati di letteratura sono stati già raccolti e selezionati.

Per un rapido controllo delle interazioni sono disponibili varie tabelle e rappresentazioni grafiche. In questo tipo di lavoro è insito un limite che deriva dalle restrizioni imposte dal formato, che tendono a forzare l'elencazione in termini di famiglie di farmaci. È tuttavia noto che, all'interno di una famiglia di composti, non tutti i membri si comportano allo stesso modo; un esempio in proposito è rappresentato dalla pravastatina che, essendo provvista di un profilo farmacocinetico differente da quello delle altre statine, interagisce con farmaci diversi da quelli che alterano l'attività degli altri componenti della sua classe. Il formato della tabella può inoltre rendere difficoltosa la distinzione

tra interazioni ben documentate e altre che sono state evidenziate in pochi, se non in singoli, pazienti. Per favorire la valutazione del peso da attribuirsi a una particolare interazione sono stati messi a punto vari sistemi di classificazione, che devono tenere conto di almeno due aspetti: severità e frequenza.

Le fonti documentali che riportano le interazioni tra farmaci possono essere sia cartacee che elettroniche. Esistono numerosi testi che elencano le interazioni farmacologiche, sia come unico obiettivo della pubblicazione, sia nell'ambito di una più ampia trattazione su proprietà e caratteristiche d'uso dei medicinali. Il numero delle interazioni registrate è però ormai così elevato da rendere non solo improponibile la memorizzazione delle stesse, ma anche assai difficoltosa la loro consultazione su materiale cartaceo, per quanto organizzato nella maniera più *user friendly* possibile; un ulteriore svantaggio è costituito dal fatto che la velocità di espansione della conoscenza sulla materia tende ad accentuare il ritmo con cui questi testi vanno incontro a senescenza. I database elettronici rappresentano, per tali motivi, lo strumento più comodo e snello per ottenere informazioni sempre aggiornate e hanno perciò costituito la naturale evoluzione dei testi nati con lo stesso obiettivo: lo *Stockley's Drug Interactions* è il riferimento in materia di interazioni tra farmaci, ma, accanto al volume, sono stati messi a punto servizi informatici a supporto degli utenti. Il database realizzato a cura degli editori dello *Stockley* fornisce informazioni rilevanti sul piano clinico in merito alle interazioni tra farmaci riportate non solo con altre sostanze presenti in composizioni medicinali, ma anche con fitoterapici, droghe d'abuso, pesticidi, cibi e bevande. La banca dati copre circa 14.000 interazioni tra farmaci in 3.100 studi monografici e include altre 17.600 referenze.

Micromedex è una banca dati americana articolata in più sistemi (primari e secondari), in grado di offrire una vastissima gamma di informazioni sul farmaco. Il sistema *Drugdex* contiene informazioni sul dosaggio dei farmaci e le interazioni con altre sostanze, le possibili controindicazioni e le applicazioni cliniche. I dati sono generati dalla letteratura medica mondiale e sono relativi a tutti i farmaci approvati dalla Food and Drug Administration, ai farmaci da banco e ai farmaci del mercato non statunitense.

Nel corso della navigazione nel *mare magnum* del materiale informativo relativo alle interazioni, la vera difficoltà risiede nel riuscire a cogliere quali di queste siano veramente importanti e necessitano di essere trasferite dalla teoria alla pratica. Non aiuta, in questo compito, la sostanziale mancanza di concordanza, segnalata da più di un autore [21,22], tra i diversi compendi, non solo nell'attribuzione del livello di importanza, ma anche nella scelta stessa di includere l'interazione. Tali discrepanze sono almeno in parte attribuibili all'adozione di differenti sistemi di rating, alcuni dei quali sono illustrati in **Tab. 1**.

I database elettronici rappresentano lo strumento più comodo e snello per ottenere informazioni sempre aggiornate sulle interazioni tra farmaci e hanno perciò costituito la naturale evoluzione dei testi editi con lo stesso obiettivo.

Fattori di rischio per le interazioni

Una volta stabilito, in base a dati scientifici di portata più o meno rilevante, che due o più farmaci cosomministrati possono interagire tra loro, è tuttavia nozione comune che solo pochi pazienti trattati con gli stessi farmaci e con le medesime modalità manifesteranno segni e sintomi indicativi di un'avvenuta interazione. La variabilità osservata riguarda, inoltre, non solo l'incidenza ma anche l'entità e le caratteristiche delle manifestazioni rilevate. Esistono dunque specifici gruppi di pazienti le cui caratteristiche li rendono più soggetti alle interazioni e/o più prone a subirne le conseguenze.

Le interazioni farmacologiche sono solitamente catalogate e ricordate come coppie di farmaci interagenti. Se i pazienti formassero un gruppo omogeneo, il ragionamento sull'interazione potrebbe fermarsi qui: ciò permetterebbe infatti di trascurare la variabile umana. Purtroppo i pazienti sono un gruppo estremamente eterogeneo: differiscono per età, sesso, stato di salute, peso corporeo, status genetico, dieta, presenza di altre patologie e molte altre caratteristiche. Per questi motivi, l'esito della somministrazione di uno o più farmaci al singolo individuo, per la prima volta, non può essere completamente prevedibile. Un'idea dell'esito più probabile si può basare su quanto osservato in altri pazienti, ma è tuttavia ben nota l'esistenza di una variabilità interindividuale, anche notevole, nell'entità della risposta alla medesima quantità dello stesso farmaco. Oltre a ciò, anche un individuo singolo può non rispondere sempre allo stesso modo a un'uguale dose di farmaco, somministrata con le medesime modalità.

Tabella 1
Sistemi di classificazione delle interazioni tra farmaci in diversi compendi

<i>DIAM – Drug Interactions: Analysis and Management</i>
Utilizza una misura nota come ORCA (<i>OpeRational ClassificAtion</i>), basata su severità e documentabilità, che tiene conto anche della disponibilità di terapie alternative non interagenti e fornisce le raccomandazioni per la gestione dell'interazione: <ol style="list-style-type: none"> 1. Evitare la combinazione 2. Evitare la combinazione nella maggior parte dei casi 3. Minimizzare il rischio 4. Non sono richiesti interventi 5. Non c'è interazione
<i>Micromedex</i>
Micromedex classifica la severità dell'interazione in tre categorie (maggiore, moderata, minore) e il livello di evidenza fornito dalla documentazione in cinque categorie (eccellente, buono, discreto, scarso, improbabile). Non fornisce una misura di rilevanza complessiva che comprenda entrambi i parametri
<i>Vidal Interactions Médicamenteuses</i>
Utilizza quattro livelli di gravità, stabiliti sulla base del tipo di gestione clinica raccomandata: <ul style="list-style-type: none"> • Controindicata • Da evitare (controindicazione relativa) • Da usare con precauzione (l'utilizzo della combinazione è possibile seguendo le raccomandazioni specificate) • Da prendere in considerazione (senza che siano riportate particolari raccomandazioni)
<i>EDI – Evaluations of Drug Interactions (First DataBank)</i>
Valuta le interazioni usando una misura riassuntiva su quattro livelli: <ul style="list-style-type: none"> • Code 1: alto significato clinico • Code 2: moderato significato clinico • Code 3: minimo significato clinico • Code 4: nessun significato clinico

I diversi tentativi di spiegare le ragioni di tale variabilità sono giunti alla conclusione che la "sensibilità" individuale a un farmaco è il frutto di un'interazione complessa tra fattori genetici e ambientali. Inoltre, aumentando il numero di molecole differenti a cui un paziente è esposto, si verifica anche un incremento della probabilità statistica che alcune di queste possano interagire tra loro. Si calcola che, in un trattamento con 6 o più farmaci, la probabilità di interazione si aggiri intorno all'80%. Questo dato, alla luce anche del fatto che il numero medio di farmaci assunti è circa 6 nei pazienti ospedalizzati e 8 negli anziani, offre un'idea della rilevanza che il problema delle interazioni sta assumendo, a causa della diffusione sempre più estesa della polifarmacoterapia, come già ampiamente discusso in precedenza [23].

Diversi studi hanno riportato una generale associazione tra il numero di farmaci assunti e la prevalenza di potenziali interazioni farmacologiche, suggerendo l'esistenza di una relazione, esponenziale secondo alcuni [24], lineare secondo altri [25].

Il numero dei farmaci impiegati aumenta ulteriormente a causa del crescente fenomeno dell'autoprescrizione, per cui il paziente assume di propria iniziativa, e talvolta senza informarne il proprio medico, farmaci da banco, la cui minore restrittività legislativa fornisce ai consumatori un'impropria percezione di innocuità.

Gli anziani e i pazienti affetti da più patologie, situazioni spesso coesistenti, sono gli individui maggiormente a rischio sia di incorrere in potenziali interazioni tra farmaci, che di subirne le conseguenze cliniche. È noto che la prevalenza di malattie croniche nell'anziano (riguardanti soprattutto l'apparato cardiovascolare, il sistema nervoso centrale e l'apparato osteoarticolare) è superiore al 90%. Ciò rende gli anziani grandi consumatori di farmaci: 9/10 soggetti di età superiore a 65 anni sono trattati farmacologicamente almeno una volta la settimana, 2/3 almeno una volta al giorno [26]. Nettissima è anche la prevalenza della polifarmacoterapia: tra gli over 65, il 32% dei consumatori di farmaci ne assume almeno 5 la settimana.

La presenza di patologie concomitanti richiede l'impiego di molti farmaci, con conseguente aumento del rischio di interazioni; le comorbilità, oltretutto, possono compromettere la capacità degli organi emuntori di eliminare i farmaci, rendendo i pazienti più

Gli anziani e i pazienti affetti da più patologie, situazioni spesso coesistenti, sono gli individui maggiormente a rischio sia di incorrere in potenziali interazioni tra farmaci, che di subirne le conseguenze cliniche.

sensibili alle oscillazioni dei livelli plasmatici delle sostanze coinvolte. Infine, uno stato di salute precario determina una minore capacità di compensare un eventuale ulteriore insulto, rendendo il paziente più vulnerabile agli effetti negativi di un'interazione. Indipendentemente dalla presenza di polipatologie, gli anziani sono d'altronde di per sé più sensibili agli effetti tossici dei farmaci, in virtù delle alterazioni sia cinetiche che dinamiche che l'età comporta.

Inoltre, nell'era della specializzazione, i pazienti sono spesso seguiti e curati contemporaneamente da più medici, non di rado all'oscuro delle prescrizioni dei colleghi. In uno studio del 1996, condotto in Irlanda, circa un quarto delle *potential drug-drug interactions* (pDDI) osservate era il risultato dell'intervento di più di un prescrittore [27]. Nei dati raccolti è stata altresì rivelata la presenza di una relazione di tipo esponenziale tra numero di prescrittori e prevalenza delle pDDI, particolarmente accentuata tra i pazienti in cura con farmaci attivi sul sistema nervoso.

L'incremento delle conoscenze sul genoma umano ha permesso di evidenziare l'influenza che il genotipo di un individuo può esercitare nella risposta a un farmaco. I portatori di difetti nel metabolismo dei farmaci geneticamente determinati possono essere più sensibili a efficacia e tossicità e, di conseguenza, anche all'azione antagonista, potenziante o sinergica di sostanze cosomministrate.

Le pDDI in Italia: pattern prescrittivo in due regioni italiane

L'epidemiologia delle prescrizioni a rischio di potenziali interazioni (pDDI) e, più in generale, gli studi retrospettivi di farmacoutilizzazione hanno subito una massiccia evoluzione tecnologica: affidati, in origine, a registri cartacei, riportanti le informazioni relative ai farmaci assunti, trovano ora la loro fonte informativa in sistemi computerizzati dotati della capacità di gestire enormi quantità di dati e integrare dati registrati in archivi separati.

Nell'ambito della ricerca sui servizi sanitari grande attenzione è infatti oggi rivolta a valutare la possibilità di utilizzare i database amministrativi per descrivere ed esaminare la qualità dell'assistenza, analizzare l'effetto delle cure e degli interventi di prevenzione e identificare i determinanti di eventi indesiderati.

L'evoluzione di questo nuovo tipo di ricerca epidemiologica è stata favorita dallo sviluppo di tecnologie informatiche tali da consentire la gestione di quantità di dati sempre più grandi in tempi sempre più veloci e, nel contempo, dalla creazione, per lo più per scopi amministrativi, di database computerizzati, contenenti, registrati insieme o su archivi separati, eventi individuali di interesse epidemiologico, dati di esposizione ad alcuni determinanti e, talvolta, l'esito di osservazioni di lungo periodo. Tali database e la loro integrazione costituiscono un potente strumento da affiancare ai metodi classici degli studi epidemiologici. In Nordamerica, la ricerca epidemiologica ha iniziato ad avvalersi dei database amministrativi a partire dagli anni Ottanta, utilizzando basi di dati sanitarie collegate, essenzialmente, alla copertura assicurativa. L'Italia, dove il fornitore di servizi medici e terapie è principalmente lo Stato, ha dovuto attendere l'informaticizzazione della gestione della sanità pubblica. La creazione dei database e il progressivo aumento della completezza e della qualità delle informazioni in essi contenute sono stati favoriti dall'entrata in vigore di norme che vincolano i gestori delle strutture sanitarie all'uso di archivi elettronici. Dalla seconda metà degli anni Novanta si sono sviluppati, a livello regionale o di Azienda Sanitaria Locale, importanti sistemi informativi sanitari dedicati ai principali livelli di assistenza (ricoveri, farmaci, assistenza specialistica). Queste nuove opportunità hanno condotto prima all'uso intensivo di archivi monotematici e poi a un'esplorazione delle potenzialità conoscitive derivanti dall'integrazione di archivi elettronici eterogenei in sistemi informativi strutturati, nei quali tutti gli eventi e tutti gli attributi relativi a uno stesso soggetto, ma distribuiti in fonti informative diverse, sono univocamente riconosciuti e collegati ai dati identificativi del paziente. Questi nuovi strumenti di conoscenza rappresentano un'opportunità di sviluppo non solo per l'epidemiologia, ma anche per la sanità pubblica dal momento che, con qualche cautela e un ragionevole addestramento, sono utilizzabili nelle strutture periferiche del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per l'analisi dei fenomeni locali a fini di programmazione, valutazione e riconoscimento dei bisogni di salute.

Nell'ambito della ricerca sui servizi sanitari grande attenzione è oggi rivolta a valutare la possibilità di utilizzare i database amministrativi per descrivere ed esaminare la qualità dell'assistenza, analizzare l'effetto delle cure e degli interventi di prevenzione e identificare i determinanti di eventi indesiderati.

Vantaggi dei database

- Tempi di studio, risorse umane e costi ridotti.
- Dimensione della popolazione, in grado di aumentare la potenza dello studio.
- Utilizzo di campioni generalmente rappresentativi della popolazione.
- Accertamento sistematico di esposizione ed esiti (storia clinica completa).
- Possibilità di follow-up individuale retrospettivo e prospettico.

Limitazioni dei database

- Incerta qualità dei dati in termini di completezza e validità delle informazioni registrate.
- Limitata disponibilità di dati sui fattori di confondimento.
- Problemi di misurabilità degli end point.
- I database delle prescrizioni documentano la prescrizione (non necessariamente corrispondente all'esposizione) dei soli farmaci rimborsati.
- Problemi di confidenzialità.

Lo studio è stato realizzato conducendo due differenti tipi di analisi: l'analisi per coppie predeterminate di farmaci potenzialmente interagenti e l'analisi dei farmaci in terapia cronica.

A questo filone appartiene lo studio condotto esaminando i dati ricavati dai database dei servizi farmaceutici delle ASSR Marche e Basilicata, contenenti le informazioni relative alle prescrizioni di medicinali in regime di SSN di cui hanno usufruito i 2.047.636 cittadini residenti nelle due regioni e che viene illustrato a fine esemplificativo per le modalità utilizzate e i risultati ottenuti [28].

Lo studio è stato realizzato conducendo due differenti tipi di analisi:

- A) *Analisi per coppie predeterminate*: valutazione della prevalenza della prescrizione, nel periodo di studio (1° gennaio 2004-31 agosto 2005), a uno stesso paziente di coppie, stabilite a priori, di farmaci potenzialmente interagenti.
- B) *Analisi di farmaci in terapia cronica*: determinazione delle dimensioni complessive del fenomeno, relativo all'anno 2004, della prescrizione di farmaci potenzialmente interagenti in una coorte costituita dai pazienti in trattamento con un farmaco utilizzato per terapie croniche.

In questo studio, l'esposizione alle pDDI è stata valutata attraverso l'applicazione di pattern di comedicaione diversamente definiti sulla base della relazione temporale esistente tra le prescrizioni identificate, ottenendo risultati stratificati su più livelli di importanza.

- *Coprescrizione*. Prescrizione di entrambi i farmaci nello stesso giorno. Tale definizione implica il rapporto di associazione temporale in assoluto più stringente; un elevato numero di coprescrizioni depone fortemente a sfavore della qualità prescrittiva dei medici coinvolti.
- *Prescrizione concomitante*. Presenza di almeno un giorno di sovrapposizione nei periodi coperti tra le prescrizioni dei due farmaci considerati, nell'analisi A; prescrizione di uno degli interagenti nei 30 giorni precedenti o successivi alla prescrizione del farmaco studiato, nell'analisi B.
- *Possibile concorrenza delle prescrizioni*. Presenza di almeno una prescrizione di entrambi i principi attivi nel periodo di tempo oggetto dello studio. Il semplice fatto che entrambi i farmaci siano entrati, in un qualsiasi momento, nella disponibilità del paziente costituisce comunque un fattore di rischio: l'assunzione contemporanea può essere infatti la conseguenza anche dell'assunzione di unità di dosaggio avanzate da un trattamento precedente o della riassunzione del medicinale all'insaputa del medico.

Scelta delle coppie di farmaci e risultati

In seguito al processo di selezione basato su rilevanza clinica, qualità delle evidenze a supporto e dati di consumo, sono state individuate le seguenti coppie di farmaci da sottoporre a esame, per indagarne il pattern di cosomministrazione nel campione.

Warfarin-levotiroxina

Effetto: potenziamento dell'effetto anticoagulante del warfarin con aumento del rischio di sanguinamenti.

Tabella 2
Grado di rilevanza e livello di evidenza attribuiti alle coppie dai compendi consultati

Coppia	Rilevanza clinica		Qualità dell'evidenza	
	Micromedex	KMNP	Micromedex	KMNP
Warfarin-levotiroxina	Moderata	NR*	Probabile	NR*
Warfarin-itraconazolo	Moderata	NR*	Probabile	NR*
Simvastatina-gemfibrozil	Maggiore	E	Probabile	3
Simvastatina-claritromicina	Maggiore	E	Probabile	3
Atenololo-verapamil	Maggiore	E	Probabile	3

* Non riportata.
Legenda: KMNP = Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy.

Meccanismo: l'aumento, indotto dagli ormoni tiroidei, del metabolismo dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti può potenziare il deficit di tali proteine causato dal warfarin.

Rilevanza clinica e qualità dell'evidenza a supporto: si veda **Tab. 2**.

Quantità di farmaco definita come dose giornaliera:

- warfarin: DDD (7,5 mg/die);
- levotiroxina: 1 compressa/die (unità posologica).

Warfarin-itraconazolo

Effetto: potenziamento dell'effetto anticoagulante del warfarin con aumento del rischio di sanguinamenti.

Meccanismo: l'itraconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, può ridurre la clearance del warfarin, esponendo pertanto a un maggior rischio di effetti avversi dose-dipendenti.

Rilevanza clinica e qualità dell'evidenza a supporto: si veda **Tab. 2**.

Quantità di farmaco definita come dose giornaliera:

- warfarin: DDD (7,5 mg/die);
- itraconazolo: DDD (200 mg/die).

Simvastatina-gemfibrozil

Effetto: aumento del rischio di miopatia ed epatotossicità.

Meccanismo: sia le statine che i fibrati possono causare miopatia ed epatotossicità e tale effetto può essere additivo. L'interazione a livello dei meccanismi di glucuronazione, dei CYP2C8 e CYP2C9 e del trasportatore OATP1B1 è responsabile dell'incremento dei livelli di simvastatina circolanti, con conseguente aumento del rischio di effetti avversi dose-dipendenti.

Rilevanza clinica e qualità dell'evidenza a supporto: si veda **Tab. 2**.

Quantità di farmaco definita come dose giornaliera:

- simvastatina: 1 compressa/die (unità posologica);
- gemfibrozil: 900 mg/die per le prescrizioni di compresse da 900 mg; 1.200 mg/die per le prescrizioni di compresse da 600 mg.

Simvastatina-claritromicina

Effetto: aumento del rischio di miopatia ed epatotossicità.

Meccanismo: la claritromicina, potente inibitore del CYP3A4, principale responsabile del metabolismo della statina, può ridurre la clearance epatica, esponendo pertanto a un maggior rischio di effetti avversi dose-dipendenti.

Rilevanza clinica e qualità dell'evidenza a supporto: si veda **Tab. 2**.

Quantità di farmaco definita come dose giornaliera:

- simvastatina: 1 compressa/die (unità posologica);
- claritromicina: 500 mg/die per le prescrizioni di compresse da 250 mg o RM da 500 mg; 1.000 mg/die per le prescrizioni di compresse convenzionali da 500 mg.

Atenololo-verapamil

Effetto: ipotensione, bradicardia, esacerbazione di un'insufficienza cardiaca latente, anomalie della conduzione elettrica.

Meccanismo: addizione degli effetti inotropi negativi.

Rilevanza clinica e qualità dell'evidenza a supporto: si veda **Tab. 2**.

Quantità di farmaco definita come dose giornaliera:

- atenololo: DDD (75 mg/die);
- verapamil: DDD (240 mg/die).

I principali risultati ottenuti sono riportati in **Tab. 3**.

Nell'analisi per coppie predeterminate, una delle interazioni con maggiore prevalenza è quella tra il warfarin e la levotiroxina: la sovrapposizione tra le prescrizioni ha riguardato il 5,5% dei pazienti che assumevano warfarin e l'1,9% dei soggetti trattati con levotiroxina; i due principi attivi sono stati coprescritti, rispettivamente, nel 3,5% e nell'1,2% dei soggetti. Il dato concorda con quanto osservato da Mahmood *et al.* [29], che, analizzando le prescrizioni di una popolazione costituita da 2.795.345 soggetti, hanno identificato nell'interazione tra warfarin e ormoni tiroidei una delle più frequenti in assoluto: le prescrizioni dei due farmaci sono risultate sovrapposte in 20.506 casi, pari all'8,8% dei pazienti trattati con l'anticoagulante e al 6,9% di quelli in terapia con levotiroxina. La somministrazione contemporanea di warfarin e itraconazolo è invece risultata, nel campione, un evento molto meno frequente: la sovrapposizione tra le prescrizioni ha riguardato lo 0,4% dei soggetti che assumevano warfarin; i due farmaci sono stati coprescritti solo nello 0,1% di questi pazienti.

Di tutte le combinazioni esaminate, simvastatina-claritromicina è la coppia per la quale è emerso il maggior numero di casi di pazienti esposti alla possibile concorrenza dei due farmaci e a prescrizioni concomitanti. La prevalenza di soggetti venuti a contatto con entrambi i principi attivi, tra i pazienti trattati con la statina, supera il 10%; tale valore, fortunatamente, è più che dimezzato quando si considerino solo i casi di effettiva sovrapposizione tra i periodi coperti dalle prescrizioni, ma resta a un livello comunque poco confortante, prossimo al 5%. Anche la valutazione delle coprescrizioni restituisce un valore certamente non basso: all'1,6% dei pazienti il medico ha prescritto, nella medesima occasione, sia la statina che l'antibiotico. La notevole frequenza con cui questa pDDI si è presentata nel campione esaminato conferma un'attitudine prescrittiva già rilevata da uno studio condotto su un gruppo campano di medici di Medicina Generale [30], dal quale è risultato che il 63,5% aveva somministrato contemporaneamente macrolidi e statine ai propri pazienti almeno una volta.

La prevalenza della somministrazione della coppia simvastatina-gemfibrozil è risultata, come prevedibile, bassa, ma non nulla, nonostante i dati esaminati si riferiscano al 2004, quando i rischi connessi alla somministrazione contemporanea di statine e gemfibrozil erano già ampiamente noti. È emersa l'esposizione a entrambi i farmaci di 164 pazienti, 63 dei quali hanno ricevuto le due terapie in sovrapposizione. In 23 casi, la prescrizione avvenuta nello stesso giorno indica l'intenzione del medico di combinare le due terapie. Il valore di prevalenza risulta comunque abbastanza alto, se riferito alla popolazione trattata con gemfibrozil (prescrizioni concomitanti e coprescrizioni riguardano, rispettivamente, il 3,0% e l'1,2% della coorte), mentre rappresenta una quota residuale (0,2% e 0,1%) del gruppo dei pazienti a cui è stata prescritta la statina. Anche altri lavori, riferiti a intervalli di tempo successivi a questo, mostrano come, se pur in misura limitata, i medici continuino a prescrivere la combinazione: uno studio americano [31], condotto su una popolazione di circa 20 milioni di soggetti, ha rilevato

Di tutte le combinazioni esaminate, simvastatina-claritromicina è la coppia per la quale è emerso il maggior numero di casi di pazienti esposti alla possibile concorrenza dei due farmaci e a prescrizioni concomitanti.

Tabella 3
Prevalenza delle pDDI per le cinque coppie di farmaci a rischio di interazione

Coppia	Possibile concorrenza			Concomitanza			Coprescrizione		
	N	(%) ¹	(%) ²	N	(%) ¹	(%) ²	N	(%) ¹	(%) ²
Warfarin-levotiroxina	1.442	6,5	2,2	1.223	5,5	1,9	788	3,5	1,2
Warfarin-itraconazolo	325	1,5	0,8	98	0,4	0,2	33	0,1	0,1
Simvastatina-gemfibrozil	164	0,4	7,2	69	0,2	3,0	23	0,1	1,2
Simvastatina-claritromicina	4.951	11,2	2,7	2.016	4,6	1,1	700	1,6	0,4
Atenololo-verapamil	458	1,5	3,4	242	0,8	1,8	60	0,2	0,4

¹ Prevalenza dell'interazione nella coorte costituita dagli assuntori del primo membro della coppia.

² Prevalenza dell'interazione nella coorte costituita dagli assuntori del secondo membro della coppia.

Tabella 4 Farmaci potenzialmente interagenti con la simvastatina

Classe terapeutica	Farmaco	Rilevanza	Evidenza	Meccanismo	Effetti
Anticoagulanti	Warfarin Acenocumarolo	Maggiore Maggiore	Stabilità Probabile	Competizione tra i farmaci a livello degli enzimi di metabolismo	Aumento del rischio di emorragia e di tossicità da simvastatina
Antiaggreganti	Clopidogrel	Non nota	Teorica	Ridotta bioattivazione di clopidogrel secondaria a competizione per il CYP3A4	Possibile riduzione dell'effetto antiaggregante
Antiarritmici	Amiodarone Chinidina	Maggiore Non nota	Stabilità Teorica	Aumento dei livelli di simvastatina secondari all'inibizione, da parte di amiodarone, del CYP3A4, responsabile del metabolismo di simvastatina	Aumento del rischio di miopatia, rabdomiolisi ed epatotossicità
Calcioantagonisti non diidropiridinici	Verapamil Diltiazem	Maggiore Moderata	Probabile Stabilità	Aumento dei livelli di simvastatina secondari all'inibizione del CYP3A4	Aumento del rischio di miopatia, rabdomiolisi ed epatotossicità
Calcioantagonisti diidropiridinici	Nifedipina Lacidipina	Non nota	Teorica	Aumento dei livelli di simvastatina secondari all'inibizione del CYP3A4	Aumento del rischio di miopatia, rabdomiolisi ed epatotossicità
Fibrati	Gemfibrozil Bezafibrato Fenofibrato	Maggiore Maggiore	Probabile Teorica	Sia le statine che i fibrati possono causare miopatia ed epatotossicità e l'effetto può essere additivo. All'interazione a livello dei meccanismi di glucuronazione, dei CYP2C8/9 e del trasportatore OATP1B1 sono da attribuirsi gli aumentati livelli di statina provocati da gemfibrozil	Aumento del rischio di miopatia, rabdomiolisi ed epatotossicità. Il rischio è notevolmente superiore nel caso del gemfibrozil (> 15 volte)
Glicosidi cardiaci	Digossina	Moderata	Probabile	Inibizione della glicoproteina P, responsabile dell'escrezione renale di digossina, da parte di simvastatina	Aumento del rischio di tossicità da digossina (nausea, vomito, aritmia). Sono stati segnalati casi di rabdomiolisi in seguito alla cosomministrazione
Antibiotici macrolidi	Clarithromicina Eritromicina Telitromicina	Maggiore	Probabile	Aumento dei livelli di simvastatina secondari all'inibizione del CYP3A4	Aumento del rischio di miopatia, rabdomiolisi ed epatotossicità
Antimicobatterici	Rifampicina	Moderata	Probabile	Induzione del CYP3A4, con conseguente aumento del metabolismo di simvastatina	Diminuzione dell'efficacia di simvastatina
Antimicotici	Itraconazolo Ketoconazolo Fluconazolo	Maggiore	Probabile	Aumento dei livelli di simvastatina secondari all'inibizione del CYP3A4	Aumento del rischio di miopatia, rabdomiolisi ed epatotossicità
Immunosoppressori	Ciclosporina	Maggiore	Stabilità	Aumento dei livelli di simvastatina secondari all'inibizione del CYP3A4 e della glicoproteina P	Aumento del rischio di miopatia, rabdomiolisi ed epatotossicità
Antiepilettici	Fenitoina Carbamazepina Oxcarbazepina	Moderata	Probabile	Induzione del CYP3A4, con conseguente aumento del metabolismo di simvastatina	Diminuzione dell'efficacia di simvastatina
Antipsicotici	Risperidone	Maggiore	Probabile	Aumento dei livelli di simvastatina secondari all'inibizione competitiva del CYP3A4	Aumento del rischio di miopatia, rabdomiolisi ed epatotossicità
Antigonadotropine	Danazolo	Maggiore	Probabile	Aumento dei livelli di simvastatina secondari all'inibizione del CYP3A4	Aumento del rischio di miopatia, rabdomiolisi ed epatotossicità
Antigottosi	Colchicina	Non nota	Teorica	Aumento dei livelli di simvastatina secondari all'inibizione del metabolismo	Aumento del rischio di miopatia, rabdomiolisi ed epatotossicità

l'avvenuta sovrapposizione (definita come intervallo massimo di 3 settimane tra le prescrizioni) di una terapia con fibrati nell'1,4% dei pazienti trattati con statine.

Scelta dei farmaci in terapia cronica

Al momento di decidere quali molecole sottoporre all'analisi sui farmaci somministrati in cronico, la scelta è caduta su tre molecole di largo impiego: enalapril, simvastatina (di seguito verranno riportati i risultati relativi) e warfarin.

L'ipocolesterolemizzante simvastatina occupa stabilmente, ormai da anni, le prime posizioni dei principi attivi a maggiore consumo in regime di SSN; pur avendo ceduto all'atorvastatina il ruolo di leader della classe terapeutica, il suo utilizzo è aumentato ancora dal 2004, anno oggetto dello studio, a oggi, passando da 16,0 a 18,8 DDD per 100.000 abitanti. La sicurezza di impiego di questo farmaco, generalmente ben tollerato, rischia di essere fortemente compromessa in caso di somministrazione contemporanea di farmaci potenzialmente interagenti: l'incidenza di gravi eventi avversi, in particolare miopia e rhabdmiolisi, molto bassa se si considera la popolazione generale, sale infatti considerevolmente in presenza di principi attivi interferenti. La simvastatina, inoltre, è a sua volta in grado di interferire con l'attività di altri farmaci. La **Tab. 4** riporta le interazioni della simvastatina identificate in seguito al lavoro di revisione e divenute oggetto del presente studio.

La quantità di farmaco definita come dose giornaliera, ai fini del calcolo dell'aderenza, è stata considerata pari alla dose presente in una compressa della specialità prescritta. Nel 2004, 37.148 assistiti delle ASSR Marche e Basilicata hanno ricevuto almeno una prescrizione di simvastatina.

L'analisi delle prescrizioni ha rivelato una diffusione piuttosto importante del fenomeno della cosomministrazione di farmaci potenzialmente interagenti e, più in generale, della polifarmacoterapia. Il grado di coinvolgimento e le caratteristiche generali delle sottopopolazioni coinvolte sono riassunti nelle **Tabb. 5 e 6**.

L'analisi delle prescrizioni ha rivelato una diffusione piuttosto importante del fenomeno della cosomministrazione di farmaci potenzialmente interagenti e, più in generale, della polifarmacoterapia.

Caratteristiche della popolazione che ha assunto simvastatina. La popolazione dei soggetti che nel 2004 hanno assunto simvastatina è formata in prevalenza da femmine. La rappresentanza femminile, pari al 51,1% del campione, rispecchia all'incirca la distribuzione generale della popolazione italiana.

L'età del campione si discosta dal dato generale, risultando, come prevedibile, più avanzata: l'età media (\pm DS) è 63,9 anni (\pm 14,35). La distribuzione per età è differente tra i due sessi: le donne sono mediamente più anziane (età media \pm DS: F: 65,6 \pm 14,10; M: 62,2 \pm 14,41; $p < 0,001$); la prevalenza della popolazione anziana è più marcata tra le donne: oltre il 62% delle pazienti ha più di 65 anni, mentre, nella controparte maschile, gli anziani rappresentano poco più del 50%.

Alta è la prevalenza della polifarmacoterapia: la simvastatina risulta come unico farmaco rimborsato solo nel 2,8% dei casi. Tutti gli altri hanno ricevuto almeno un altro principio attivo, in media (\pm DS) 8,3 (\pm 4,94) a persona; al 77,5% dei pazienti sono stati prescritti almeno 5 farmaci diversi. Da questo punto di vista non ci sono differenze significative tra femmine e maschi, mentre è notevole il divario osservato tra anziani e non: per gli ultrasessantacinquenni il numero medio (\pm DS) di farmaci per paziente è 9,4 (\pm 5,03), significativamente ($p < 0,001$) superiore ai 6,8 (\pm 4,40) registrati per i soggetti di età inferiore. La distribuzione in funzione del numero di principi attivi prescritti mostra un andamento simile nei due sessi, mentre è osservabile, tra i pazienti con più di 65 anni, un maggiore spostamento verso valori superiori rispetto ai soggetti di età inferiore. Sono 9.459 (25,5% del campione) i pazienti a nome dei quali risulta un'unica prescrizione di simvastatina; per questi pazienti non è lecito definire "cronica" l'assunzione del farmaco. Tra coloro che, invece, hanno rinnovato la prescrizione, l'aderenza, calcolata sulla durata effettiva del trattamento, e assumendo che la dose giornaliera fosse pari all'unità posologica, è risultata superiore al 65% nel 27,1% dei casi e all'80% nel 17,7%. Le terapie diverse dalla simvastatina sono rappresentate principalmente da farmaci per l'apparato cardiovascolare: l'81,2% dei pazienti assume, infatti, almeno un altro farmaco la cui classificazione ATC al primo livello è C. Seguono, per frequenza, i farmaci che agiscono su sangue e organi emopoietici (B) e su apparato gastrointestinale e metabolismo.

Tabella 5
Prevalenza delle pDDI
nella popolazione esaminata

Pazienti con	N (%)
Prescrizioni di altri farmaci	36.101 (97,2)
Prescrizioni con possibile concorrenza	12.765 (34,4)
Prescrizioni concomitanti	10.362 (29,0)
Coprescrizioni	7.341 (19,8)

Tabella 6
Caratteristiche generali
della popolazione

	Simvastatina	Concorrenza	Concomitanza	Coprescrizioni
Sesso (% M)	48,9	51,6	52,5	53,7
Età				
• Media \pm DS (anni)	63,9 \pm 14,35	66,7 \pm 12,99	66,7 \pm 11,81	68,4 \pm 11,26
• \geq 65 anni (%)	56,9	65,0	67,6	69,8
N di farmaci				
• Media \pm DS	8,3 \pm 4,94	10,8 \pm 5,35	10,8 \pm 5,25	10,8 \pm 5,09
• \geq 5 (%)	77,5	92,7	93,6	93,7

Prendendo in esame le singole sostanze, i 10 farmaci più prescritti sono risultati:

Principio attivo	N pazienti (%)
Acido acetilsalicilico	16.554 (44,6)
Nimesulide	6.211 (16,7)
Amoxicillina/acido clavulanico	5.019 (13,5)
Diclofenac	4.931 (13,3)
Omeprazolo	4.917 (13,2)
Furosemide	4.762 (12,8)
Amlodipina	4.661 (12,5)
Principio attivo	N pazienti (%)
Nitroglicerina	4.545 (12,2)
Ramipril	4.437 (11,9)
Amoxicillina	3.938 (10,6)

Possibile concorrenza con altri principi attivi. Nel 2004, 12.765 tra i pazienti individuati (34,4%) hanno ricevuto la prescrizione di un principio attivo potenzialmente interagente. Il gruppo di pazienti coinvolti è, a differenza della coorte di origine, costituito in prevalenza da maschi (51,6%). L'età media (\pm DS) è significativamente superiore a quella generale dei pazienti in simvastatina (66,7 \pm 12,99; $p < 0,001$), con una prevalenza di anziani del 67%. In questo sottogruppo si conferma un'età media più avanzata delle donne rispetto agli uomini (età media \pm DS: M: 65,3 \pm 12,90; F: 68,1 \pm 12,94; $p < 0,001$), con una prevalenza di ultrasessantacinquenni nettamente superiore (F: 70,7%; M: 58,9%).

Nella popolazione interessata si rileva una polifarmacoterapia ancora più marcata, con una prescrizione media (\pm DS) di 10,8 (\pm 5,35) per paziente; per oltre 9 pazienti su 10 (92,7%) risultano almeno 5 principi attivi diversi. Anche in questo caso la poliprescrizione non differisce significativamente tra i due sessi, mentre gli anziani sono tendenzialmente più esposti: la distribuzione dei pazienti in funzione del numero di farmaci prescritti appare simile per maschi e femmine, mentre nei soggetti di età maggiore di 65 anni si nota un andamento più spostato verso valori superiori, se paragonato a quello osservabile negli individui più giovani.

L'analisi di regressione logistica ha rivelato che il principale fattore di rischio per l'esposizione è costituito dalla polifarmacoterapia, seguito, a distanza, dall'età superiore a 65 anni e dall'appartenenza al genere maschile.

Il principale fattore di rischio è costituito dalla polifarmacoterapia, seguito, a distanza, dall'età superiore a 65 anni e dall'appartenenza al genere maschile.

Fattori di rischio	Odds ratio (intervallo di confidenza al 95%)
N principi attivi prescritti \geq 5	5,559 (5,174-5,974)
Età \geq 65 anni	1,671 (1,599-1,747)
Sesso maschile	1,178 (1,129-1,230)

Il fenomeno della concomitanza, identificato da una distanza massima di 30 giorni tra le prescrizioni, ha coinvolto, in almeno un'occasione il 27,9% della coorte dei pazienti.

Concomitanza. Il fenomeno della concomitanza, identificato da una distanza massima di 30 giorni tra le prescrizioni, ha coinvolto, in almeno un'occasione, 10.362 pazienti (27,9% della coorte).

Questo sottogruppo di esposizione risulta ancora una volta formato in prevalenza da maschi (52,5%) e da anziani, che costituiscono quasi il 68% del campione, concentrati soprattutto nella fascia d'età compresa tra 65 e 79 anni; l'età media (\pm DS) è 66,7 (\pm 11,81) anni.

Le donne risultano ancora una volta mediamente più anziane rispetto agli uomini (età media \pm DS: F: 69,3 \pm 11,60; M: 66,3 \pm 11,63; $p < 0,001$).

Aumenta ancora la prevalenza della polifarmacoterapia: il 93,6% della popolazione risulta esposto a 5 o più farmaci, in media 10,8 \pm 5,25; il fenomeno si conferma di entità significativamente più marcata nell'età avanzata, mentre non sono osservabili differenze rilevanti tra i generi: la distribuzione dei pazienti in funzione del numero di farmaci prescritti appare simile per uomini e donne, mentre nei soggetti con più di 65 anni si nota un andamento maggiormente spostato verso valori superiori.

I fattori di rischio si confermano gli stessi anche in questo sottogruppo:

Fattori di rischio	Odds ratio (intervallo di confidenza al 95%)
N principi attivi prescritti \geq 5	5,864 (5,398-6,370)
Età \geq 65 anni	1,866 (1,779-1,957)
Sesso maschile	1,122 (1,168-1,279)

I singoli episodi di sovrapposizione tra le prescrizioni sono stati 93.362, con una media (\pm DS) di 9,0 (\pm 10,13) per paziente. Tali episodi hanno visto coinvolti, in media (\pm DS) 1,3 (\pm 0,54) farmaci interagenti per paziente.

La determinazione dell'esposizione a prescrizioni concomitanti – effettuata supponendo che gli assistiti con aderenza superiore all'80% abbiano assunto il farmaco in maniera continuativa per tutto il periodo di studio e che, pertanto, qualunque prescrizione dell'anno di un potenziale interagente andasse a sovrapporsi alla terapia cronica – ha indotto a considerare esposti 3.872 dei 6.590 pazienti con tale caratteristica (58,8%), laddove il calcolo basato sull'intervallo massimo di 30 giorni tra le prescrizioni ha portato a classificare come tali solo 3.464 (52,6%) di essi.

Coprescrizione. Sono 7.341, pari al 19,8% della coorte in simvastatina, i pazienti per i quali è stata registrata almeno una coprescrizione con un farmaco potenzialmente interagente. Anche questo sottogruppo di esposizione è formato in prevalenza da maschi (53,7%) e da anziani (69,8%; età media \pm DS: 68,4 \pm 11,26). Le donne risultano ancora una volta mediamente più anziane rispetto agli uomini (età media \pm DS: F: 70,2 \pm 10,9; M: 66,8 \pm 11,31; $p < 0,001$): la prevalenza delle over 65 tra le donne è del 76,9%, maggiore di quella registrata tra gli uomini, ove supera di poco il 60%.

Si conferma alta la prevalenza della polifarmacoterapia: il 93,7% della popolazione è risultato esposto a 5 o più farmaci, in media (\pm DS) 10,8 (\pm 5,09) per paziente. Ancora una volta il fenomeno è decisamente più marcato tra gli anziani (96,0% vs 86,8%), senza differenze di genere. L'andamento assunto dalle curve di distribuzione in funzione del numero di principi attivi prescritti è analogo a quello osservato per concomitanza e concorrenza.

Dall'analisi di regressione emerge che anche i fattori di rischio rimangono in linea con quanto rilevato per possibile concorrenza e concomitanza.

Fattori di rischio	Odds ratio (intervallo di confidenza al 95%)
N principi attivi prescritti \geq 5	5,325 (4,831-5,870)
Età \geq 65 anni	1,991 (1,885-2,103)
Sesso maschile	1,271 (1,207-1,338)

Gli episodi di coprescrizione individuati sono stati 32.130, con una media (\pm DS) di 5,1 (\pm 5,02) per paziente e hanno visto coinvolti in media (\pm DS) 1,2 (\pm 0,45) farmaci potenzialmente interagenti per assistito.

Tabella 7 Coinvolgimento dei singoli principi attivi nella pDDI

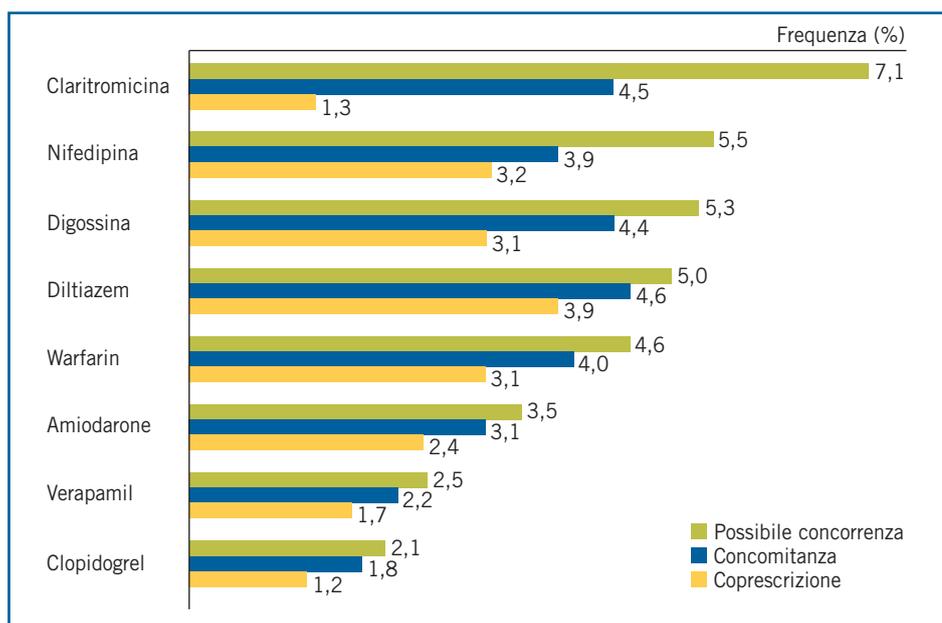
Farmaco	Rilevanza clinica	Livello di evidenza	Numero di pazienti con:		
			Possibile concorrenza	Concomitanza	Coprescrizione
Warfarin	Maggiore	Stabilita	1.709	1.492	1.143
Amiodarone	Maggiore	Stabilita	1.292	1.138	904
Ciclosporina	Maggiore	Stabilita	82	67	43
Acenocumarolo	Maggiore	Probabile	119	107	82
Verapamil	Maggiore	Probabile	929	808	630
Gemfibrozil	Maggiore	Probabile	95	53	16
Claritromicina	Maggiore	Probabile	2.637	1.657	485
Eritromicina	Maggiore	Probabile	108	61	16
Telitromicina	Maggiore	Probabile	254	148	39
Fluconazolo	Maggiore	Probabile	479	293	114
Ketoconazolo	Maggiore	Probabile	18	10	2
Itraconazolo	Maggiore	Probabile	474	280	105
Rifampicina	Moderata	Probabile	62	32	14
Danazolo	Maggiore	Probabile	8	4	3
Risperidone	Maggiore	Probabile	35	25	6
Bezafibrato	Maggiore	Teorica	56	39	11
Fenofibrato	Maggiore	Teorica	300	155	32
Diltiazem	Moderata	Stabilita	1.868	1.711	1.439
Digossina	Moderata	Probabile	1.980	1.648	1.152
Carbamazepina	Moderata	Probabile	339	277	191
Oxcarbazepina	Moderata	Probabile	78	59	42
Fenitoina	Moderata	Probabile	72	63	50
Clopidogrel	Non nota	Teorica	767	678	460
Nifedipina	Non nota	Teorica	2.038	1.434	1.175
Lacidipina	Non nota	Teorica	731	615	453
Diidrochinidina	Non nota	Teorica	120	98	69
Chinidina	Non nota	Teorica	3	2	1
Colchicina	Non nota	Teorica	140	94	39

L'analisi condotta su tutti i pazienti che hanno ricevuto simvastatina ha rivelato che per oltre 1/3 dei pazienti considerati si è verificato almeno un contatto con principi attivi potenzialmente in grado di interagire con la statina.

Principi attivi. I risultati dell'esame dei singoli farmaci potenzialmente interagenti, sono riportati in **Tab. 7**.

L'analisi condotta su tutti i pazienti che hanno ricevuto simvastatina ha rivelato che per oltre 1/3 dei pazienti considerati (N = 37.148) si è verificato almeno un contatto con principi attivi potenzialmente in grado di interagire con la statina; l'esame della relazione temporale ha confermato una prevalenza piuttosto alta del fenomeno, evidenziando come prescrizioni concomitanti e coprescrizioni abbiano interessato, rispettivamente, il 30 e 20% della popolazione in questione. L'analisi condotta sui singoli principi attivi (**Fig. 1**) ha mostrato un ampio coinvolgimento della claritromicina, prescritta al 7,1% degli individui in studio. Il suo ruolo è risultato tuttavia fortemente ridimensionato al momento di esaminare l'effettiva sovrapposizione delle terapie o la coprescrizione, avvenute, invece, nel 4,5% e 1,5% dei soggetti. In termini di prescrizioni concomitanti, i più frequentemente chiamati in causa sono stati il diltiazem, la già citata claritromicina, la digossina, il warfarin e la nifedipina. In testa alla lista dei più coprescritti svetta ancora una volta il diltiazem, seguito da nifedipina, digossina, warfarin e amiodarone. In generale, si osserva che l'applicazione di criteri temporali più stringenti riduce notevolmente la prevalenza delle pDDI con i farmaci antimicrobici, mentre si mantengono comunque alti i valori relativi a principi attivi a somministrazione cronica. La notevole frequenza con cui la pDDI claritromicina-simvastatina si è presentata nel nostro campione è confermata, come già detto in precedenza, da uno studio campano

Figura 1
Principi attivi
a maggiore coinvolgimento
nell'interazione con
la simvastatina



Gli effetti negativi delle interazioni tra farmaci non vanno ricercati solo in eventi clinici eclatanti, come la comparsa di miopatia e rabdomiolisi, ma anche in eventi quali la mancanza di compliance e l'abbandono della terapia da parte del paziente.

[30] che ha inoltre evidenziato che l'11,9% dei pazienti ai quali è stata somministrata la combinazione ha, nei 3 mesi successivi, interrotto il trattamento con statine. Tale dato richiama l'attenzione sul fatto che gli effetti negativi delle interazioni tra farmaci non vanno ricercati solo in eventi clinici eclatanti, come la comparsa di miopatia e rabdomiolisi, ma anche in eventi quali la mancanza di compliance e l'abbandono della terapia da parte del paziente.

La prevalenza di questa combinazione è invece risultata inferiore negli studi condotti all'estero: 0,4% secondo Rätz Bravo *et al.* [32], 0,5% nel lavoro di Tirkkonen *et al.* [33]; Stang *et al.* [31] hanno individuato la prescrizione concomitante di claritromicina nell'1,6% dei pazienti in statina.

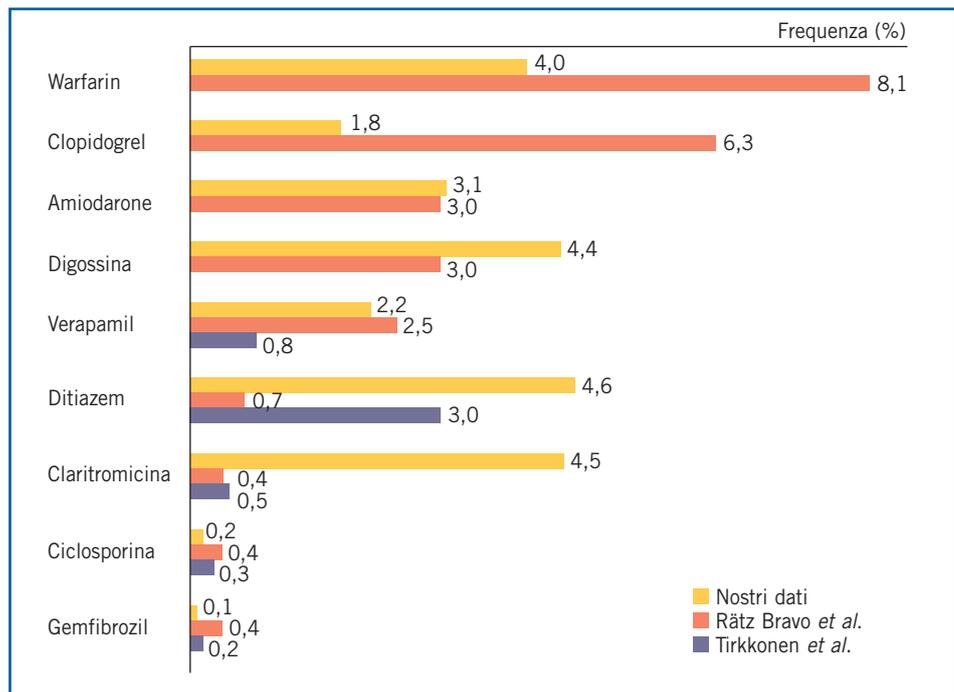
Il confronto dei dati con quelli ottenuti in studi analoghi è reso, in questo caso, assai ostico dalle discrepanze, anche notevoli, che si notano tra i diversi lavori nella scelta dei farmaci giudicati potenzialmente interagenti. Per esempio, Lafata *et al.* [34] stimano nel 17,8% la prevalenza delle prescrizioni concomitanti e nell'8,4% quella delle coprescrizioni; Stang *et al.* [31] hanno rilevato prescrizioni concomitanti nel 19% dei pazienti in statina, 1/3 delle quali rappresentato da coprescrizioni; in entrambi i casi, tuttavia, l'elenco dei principi attivi sottoposti a esame ne include alcuni non presi in considerazione in questa sede per circostanze di forza maggiore (inibitori della proteasi) e ne esclude molti altri la cui possibile interazione con la simvastatina non è, onestamente, trascurabile, né in termini di rilevanza clinica, né dal punto di vista della prevalenza in più occasioni registrata (per esempio amiodarone, warfarin, macrolidi).

Anche il valore trovato da Rätz Bravo *et al.* [32] è decisamente più basso: le pDDI hanno interessato il 6,9% dei soggetti dislipidemici trattati con statine esaminati. Tuttavia, da questo studio emerge come la prevalenza del fenomeno sia decisamente più alta tra i pazienti in simvastatina (12,0%) rispetto a coloro che ricevono altri inibitori della HMGCoA-reduttasi, in particolare fluvastatina (3,8%) e pravastatina (0,3%). Il valore trovato da Tirkkonen *et al.* [33] è simile: il 6,9% dei pazienti ambulatoriali trattati con simvastatina o lovastatina è stato esposto a una pDDI.

In controtendenza è il dato emerso da un'analisi [35], riferita al 1998, condotta sulla popolazione irlandese, in cui la prevalenza delle pDDI tra i pazienti trattati con simvastatina è risultata addirittura del 34%.

La distribuzione tra i vari principi attivi ricavata nel presente studio, ricalca, all'incirca, quanto osservato nei diversi lavori precedentemente citati (Fig. 2): il diltiazem, che quanto a responsabilità nei casi di rabdomiolisi segnalati all'ADRAC è secondo solo al gemfibrozil, è il farmaco più frequentemente coinvolto negli studi di Tirkkonen *et al.* [33] (3%), Lafata *et al.* [34] (9,2%), Heerey *et al.* [35] (13,7%). Si discostano da questa gerarchia i dati di Rätz Bravo *et al.* [32], che a fronte di un basso coinvolgimento

Figura 2
Confronto
con i dati di prevalenza
di Rätz Bravo *et al.*, 2005
e Tirkkonen *et al.*, 2008



del diltiazem e degli altri calcioantagonisti rilevano un'alta prevalenza della coprescrizione di fencoprumone (l'anticoagulante orale usato in Svizzera al posto del warfarin). Purtroppo molti di tali lavori non hanno esaminato le interazioni con amiodarone, warfarin e digossina, i cui valori di prevalenza sono risultati, nel nostro campione, assai significativi.

Conclusioni

Le conseguenze di un'interazione tra farmaci, benché coinvolgano una quota minoritaria di pazienti, possono essere anche gravi. L'interazione può provocare, specie nei pazienti più sensibili, la comparsa di tossicità da farmaci o, viceversa, annullare gli effetti della terapia, esponendo coloro che ne sono interessati ai rischi di una copertura minore o nulla. Può capitare anche che gli effetti tossici di un farmaco, secondari a un'interazione, siano malinterpretati e scambiati per una nuova patologia. Ciò può comportare una cascata prescrittiva, potenzialmente latrice di nuove conseguenze e virtualmente infinita.

Nonostante la mole raggiunta dal background teorico sia ormai poderosa, gli studi epidemiologici, incluso il presente, condotti in ambito sia ospedaliero che ambulatoriale, segnalano che la prevalenza delle pDDI è comunque più elevata e diversi lavori mostrano una tendenza all'incremento. L'aumento della complessità della farmacoterapia ha costituito sicuramente il principale determinante di questo fenomeno, accompagnato da una scarsa consapevolezza da parte dei medici sulle possibili interazioni. In un'indagine, realizzata su 233 specialisti in vari campi, i medici consultati sono stati in grado di riconoscere il 53% delle interazioni moderate e gravi e solamente il 54% di quelle potenzialmente fatali [36]. A una cultura farmacologica spesso limitata va talvolta a sovrapporsi una scarsa conoscenza del paziente, della sua storia clinica e dei trattamenti in corso, magari assunti dietro prescrizione specialistica.

Occorre tuttavia ricordare, a parziale difesa dei prescrittori, che non è ipotizzabile ricordare tutte le possibili interazioni, la cui numerosità ha ormai raggiunto proporzioni enormi, e che i supporti informativi, teoricamente destinati ad aiutare i medici a destreggiarsi nella materia, risultano spesso dispersivi e di difficile impiego nella pratica. Va inoltre segnalato che le fonti informative primarie sono di qualità e attendibilità estremamente variabili: la supposta capacità interagente di due farmaci può trarre la

In un'indagine realizzata su 233 specialisti in vari campi, i medici consultati sono stati in grado di riconoscere il 53% delle interazioni moderate e gravi e solamente il 54% di quelle potenzialmente fatali.

sua fonte documentale da studi ben disegnati e condotti su un ampio numero di persone, così come provenire dalla segnalazione di casi individuali.

I programmi automatici, progettati per avvertire della presenza di una pDDI, sono affetti da un esiziale difetto: il rumore di fondo è tale che la forza dei segnali importanti è difficilmente avvertibile. Alcuni autori hanno dimostrato che tali sistemi informatici hanno una limitata capacità di identificare le DDI clinicamente rilevanti e che la scarsa specificità con cui i segnali d'allarme compaiono a video induce spesso i medici a ignorare tali avvertenze, a causa di quello che è stato definito "affaticamento da segnali" (*alert fatigue*), o addirittura a disattivare il sistema [37,38]. In tale circostanza, il processo prescrittivo passa oltre l'avvertimento del sistema senza che il medico abbia veramente preso in considerazione la potenziale interazione, con possibili ricadute, anche gravi, sul buon esito del trattamento.

L'aumento della consapevolezza della possibilità di interazione può condurre a reazioni estreme tra i medici, entrambe ugualmente sbagliate. Un'ansia eccessiva può negare al paziente farmaci utili: secondo alcuni autori [39], la polifarmacoterapia è correlata a un aumento del rischio non solo di ADR e di pDDI, ma anche di sottotrattamento di talune condizioni che richiederebbero un intervento, forse proprio a causa del timore di prescrivere altri farmaci a pazienti già sottoposti a terapie multiple. All'estremo opposto vi sono coloro che, avendo incontrato pochi casi di interazione, ritengono che l'argomento sia trattato con inutile allarmismo e, pertanto, trascurano l'evenienza che essi si verifichino, rischiando, così, di mettere in pericolo i propri pazienti.

Secondo quanto pubblicato nel 2004 da Bergk *et al.* [40], oltre il 75% delle interazioni di rilevanza maggiore è gestibile per mezzo di interventi clinici appropriati. In pratica, quindi, le combinazioni controindicate in assoluto sono poche, mentre la maggior parte dei farmaci virtualmente interagenti può essere assunta in contemporanea in modo sicuro, a patto di adottare le opportune precauzioni: tutto dipende dall'atteggiamento che il terapeuta saprà assumere e dagli aggiustamenti posologici che apporterà.

Gli eventi avversi provocati dallo scorretto uso dei farmaci, di cui le pDDI sono un aspetto, oltre influire negativamente sul benessere degli individui coinvolti, rappresentano un problema anche per la collettività, sulla quale gravano i costi per le spese sanitarie aggiuntive che esso provoca.

L'articolo 32 della Costituzione italiana tutela la salute come diritto fondamentale dell'individuo e interesse della collettività. È dunque compito delle autorità sanitarie garantire la tutela di tale diritto, consentendo ai cittadini la qualità e l'appropriatezza delle cure, l'equità di accesso ai servizi, nonché l'economicità nell'impiego delle risorse. Il perseguimento di tale obiettivo deve passare necessariamente anche attraverso un processo di allocazione razionale delle risorse, limitate, a disposizione della sanità pubblica e non si può permettere l'ulteriore dispendio di mezzi che le conseguenze dell'uso improprio dei farmaci possono provocare. Un sistema sanitario che ponga al centro la sicurezza del paziente e la gestione ottimale delle risorse dovrà dunque farsi carico di monitorare l'attinenza dei prescrittori ai criteri di qualità previsti e identificare le situazioni di uso inappropriato dei medicinali, in grado di condurre a conseguenze indesiderabili. In tale contesto, l'allestimento di un insieme di indicatori di appropriatezza prescrittiva, validati e riconosciuti, potrà servire da strumento per l'identificazione di criticità verso cui indirizzare interventi mirati di politica sanitaria e, a posteriori, valutarne l'efficacia e le ricadute in termini di salute.

Le combinazioni di farmaci controindicate in assoluto sono poche, mentre la maggior parte dei farmaci virtualmente interagenti può essere assunta in contemporanea in modo sicuro, a patto di adottare le opportune precauzioni.

Bibliografia

- [1] Kohn L, Corrigan J, Donaldson M, et al. To err is human: building a safer health system. Washington, DC: Institute of Medicine, 1999.
- [2] Brennan TA, Leape LL. Adverse events, negligence in hospitalized patients: results from the Harvard Medical Practice Study. *Perspect Healthc Risk Manage* 1991;11(2):2-8.
- [3] Woloshynowych M, Neale G, Vincent C. Adverse events in hospitalised patients: a pilot study and preliminary findings. *Clin Gov Bull* 2000;1(2):2-3.
- [4] Bates DW, Gawande AA. Error in medicine: what have we learned? *Minn Med* 2000;83(7):18-23.
- [5] Goulding MR. Inappropriate medication prescribing for elderly ambulatory care patients. *Arch Intern Med* 2004;164(3):305-12.
- [6] Fialová D, Topinková E, Gambassi G, et al; AdHOC Project Research Group. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005;293(11):1348-58.

- [7] World Health Organization. The rational use of drugs. Report of the Conference of Expert. Geneva: WHO, 1985.
- [8] Lawrence M, Olesen F. Indicators of quality of health care. *Eur J Gen Pract* 1997;3:103-8.
- [9] Roblin DW, Juhn PI, Preston BJ, et al. A low-cost approach to prospective identification of impending high cost outcomes. *Med Care* 1999;37(11):1155-63.
- [10] Jankel CA, Fitterman LK. Epidemiology of drug-drug interactions as a cause of hospital admissions. *Drug Saf* 1993;9(1):51-9.
- [11] Colley CA, Lucas LM. Polypharmacy: the cure becomes the disease. *J Gen Intern Med* 1993;8(5):278-83.
- [12] Steinman MA, Landefeld CS, Rosenthal GE, Berthenthal D, Sen S, Kaboli PJ. Polypharmacy and prescribing quality in older people. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(10):1516-23.
- [13] Royal College of Physicians of London. Medication for older people 1997. London: Royal College of Physicians of London, 1997.
- [14] Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003;289(9):1107-16.
- [15] Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996;6(3):489-504.
- [16] Hamilton RA, Briceland LL, Andritz MH. Frequency of hospitalization after exposure to known drug-drug interactions in a Medicaid population. *Pharmacotherapy* 1998;18(5):1112-20.
- [17] Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA* 1991;266(20):2847-51.
- [18] Grymonpre RE, Mitenko PA, Sitar DS, Aoki FY, Montgomery PR. Drug-associated hospital admissions in older medical patients. *J Am Geriatr Soc* 1988;36(12):1092-8.
- [19] Sandson N. Drug-drug interactions: the silent epidemic. *Psychiatr Serv* 2005;56(1):22-4.
- [20] Straubhaar B, Krähenbühl S, Schlienger RG. The prevalence of potential drug-drug interactions in patients with heart failure at hospital discharge. *Drug Saf* 2006;29(1):79-90.
- [21] Fulda TR, Valuck RJ, Zanden JV, Parker S, Byrns PJ. Disagreement among drug compendia on inclusion and rating of drug-drug interactions. *Curr Ther Res* 2000;61(8):540-8.
- [22] Abarca J, Malone DC, Armstrong EP, et al. Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. *J Am Pharm Assoc* 2004;44(2):136-41.
- [23] Begg EJ. *L'essenziale in farmacologia clinica*. Ed. it. cura di De Ponti F, Strahinja P. Roma: EMSI, 2006.
- [24] Cadieux RJ. Drug interactions in the elderly. How multiple drug use increases risk exponentially. *Postgrad Med* 1989;86(8):179-86.
- [25] Cruciol-Souza JM, Thomson JC. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. *J Pharm Pharm Sci* 2006;9(3):427-33.
- [26] Gambassi G, Pedone C, Antonelli Incalzi R, et al. I limiti della farmacologia tradizionale. *G Gerontol* 2006;54:170-85.
- [27] Tamblyn RM, McLeod PJ, Abrahamowicz M, Laprise R. Do too many cooks spoil the broth? Multiple physician involvement in medical management of elderly patients and potentially inappropriate drug combinations. *CMAJ* 1996;154(8):1177-84.
- [28] Favato G, Mariani P, Mills RW, et al. ASSET (Age/Sex Standardised Estimates of Treatment): a research model to improve the governance of prescribing funds in Italy. *PLoS ONE* 2007;2(7):e592.
- [29] Mahmood M, Malone DC, Skrepnek GH, et al. Potential drug-drug interactions within Veterans Affairs Medical Centers. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64(14):1500-5.
- [30] Piacentini N, Trifiró G, Tari M, Moretti S, Arcoraci V, UVEC Group. Statin-macrolide interaction risk: a population-based study throughout a general practice database. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(8):615-20.
- [31] Stang P, Morris L, Kempf J, Henderson S, Yood MU, Oliveria S. The coprescription of contraindicated drugs with statins: continuing potential for increased risk of adverse events. *Am J Ther* 2007;14(1):30-40.
- [32] Rätz Bravo AE, Tchambaz L, Krähenbühl-Melcher A, Hess L, Schlienger RG, Krähenbühl S. Prevalence of potentially severe drug-drug interactions in ambulatory patients with dyslipidaemia receiving HMG-CoA reductase inhibitor therapy. *Drug Saf* 2005;28(3):263-75.
- [33] Tirkkonen T, Rynänen A, Vahlberg T, et al. Frequency and clinical relevance of drug interactions with lovastatin and simvastatin: an observational database study. *Drug Saf* 2008;31(3):231-40.
- [34] Lafata JE, Schultz L, Simpkins J, et al. Potential drug-drug interactions in the outpatient setting. *Med Care* 2006;44(6):534-41.
- [35] Heerey A, Barry M, Ryan M, Kelly A. The potential for drug interactions with statin therapy in Ireland. *Ir J Med Sci* 2000;169(3):176-9.
- [36] Glassman PA, Simon B, Belperio P, Lanto A. Improving recognition of drug interactions: benefits and barriers to using automated drug alerts. *Med Care* 2002;40(12):1161-71.
- [37] Gaikwad R, Sketris I, Shepherd M, Duffy J. Evaluation of accuracy of drug interaction alerts triggered by two electronic medical record systems in primary healthcare. *Health Informatics J* 2007;13(3):163-77.
- [38] Peterson JF, Bates DW. Preventable medication errors: identifying and eliminating serious drug interactions. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001;41(2):159-60.
- [39] Kuijpers MA, van Marum RJ, Egberts AC, Jansen PA; OLDY (OLd people Drugs & dYsregulations) Study Group. Relationship between polypharmacy and underprescribing. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(1):130-3.
- [40] Bergk V, Gasse C, Rothenbacher D, Loew M, Brenner H, Haefeli WE. Drug interactions in primary care: impact of a new algorithm on risk determination. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76(1):85-96.

L'uso di nimesulide nella pratica chirurgica odonto-maxillo-facciale: valutazione del profilo di sicurezza del farmaco nei trattamenti a breve termine

Luca Levrini *, Marco Carraro, Lucia Tettamanti, Guido Barello, Irene Vanini

Università degli Studi dell'Insubria, Corso di Laurea in Igiene Dentale (Presidente Prof. Luca Levrini)

PAROLE CHIAVE

Nimesulide
FANS
Tollerabilità
Eventi avversi

Sommario

SCOPO DELLO STUDIO Stabilire la tollerabilità della nimesulide attraverso una revisione sistematica della letteratura circa l'utilizzo del farmaco in ambito chirurgico odonto-maxillo-facciale.

MATERIALI E METODI È stato esaminato un campione di 1.120 pazienti, distribuiti in 12 studi clinici dal 1983 al 2007, ai quali è stato somministrato il farmaco o per via orale o per via rettale per il trattamento del dolore postchirurgico odonto-maxillo-facciale. L'analisi si è incentrata sulla valutazione della tollerabilità del farmaco nel periodo di utilizzo (fino a un massimo di 7 giorni a partire dal giorno dell'intervento) e si è basata, a seconda dello studio, sulla valutazione dei parametri vitali, dei dati laboratoristici o semplicemente sull'attenta valutazione degli eventi avversi al farmaco, quando presentatisi.

RISULTATI Sono stati registrati complessivamente 7 eventi avversi al farmaco, 6 di natura gastrointestinale, 1 di natura neurologica. In nessun caso è stato necessario sospendere la terapia in quanto gli eventi avversi sono regrediti spontaneamente in 48-72 ore.

CONCLUSIONI I pochi eventi avversi verificatisi sostengono la ridotta gastrolesività della nimesulide. Pertanto, alla luce dei dati ottenuti possiamo concludere che la nimesulide, utilizzata per tempi limitati al massimo di una settimana, presenta una tollerabilità sistemica ottima e un rapporto rischio/beneficio favorevole.

Materiali e metodi

Abbiamo eseguito una revisione sistematica della letteratura circa l'utilizzo della nimesulide in ambito chirurgico odonto-maxillo-facciale al fine di formulare considerazioni complessive sulla tollerabilità del farmaco. La selezione della letteratura è stata eseguita utilizzando PubMed e ponendo come limiti di ricerca il farmaco d'interesse e l'ambito di impiego, vale a dire quello chirurgico odonto-maxillo-facciale.

Il campione di pazienti esaminato è molto ampio e comprende 1.120 soggetti distribuiti in 12 studi clinici dal 1983 al 2007, ai quali è stato somministrato il farmaco per via orale o per via rettale per il trattamento del dolore postchirurgico odonto-maxillo-facciale. La nostra analisi si è incentrata sulla valutazione della tollerabilità del farmaco limitatamente al periodo di utilizzo, che comprende le giornate seguenti l'intervento, a partire dal giorno stesso, fino a un massimo di 7 giorni.

L'analisi si è basata, a seconda dello studio, sulla valutazione dei parametri vitali (pressione arteriosa sistolica e diastolica, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria), dei dati laboratoristici (esame emocromocitometrico completo con formula leucocitaria, velocità di eritrosedimentazione, transaminasi GOT e GPT, bilirubinemia totale e frazionata, colesterolo totale, fosfatasi alcalina, tempo di protrombina, glicemia, azotemia, uricemia, creatininemia, esame completo delle urine) o semplicemente sull'attenta valutazione degli eventi avversi al farmaco che si fossero manifestati nel corso della terapia e riferiti dai pazienti, causa o no di sospensione della somministrazione. A tutti i pazienti, al termine di ogni studio, è comunque stata richiesta una valutazione personale della tollerabilità del farmaco.

* Corrispondenza:

Luca Levrini, via Piatti 10/a, 21100 Velate (VA), e-mail: luca.levrini@uninsubria.it

Tabella 1 Risultati ottenuti suddivisi per singolo studio analizzato

Autore	Anno	Pazienti (N)	Intervento	Somministrazione	Eventi avversi	Tipologia
Cornaro	1983	49	Chirurgia parodontale	200 mg 1 volta/die	1	Sintomi gastrointestinali
De Francesco et al.	1990	40	Chirurgia orale	200 mg 2 volte/die per 2 giorni 200 mg 1 volta/die per 3 giorni	–	–
Scolari et al.	1990	20	Chirurgia maxillo-facciale	200 mg 2 volte/die	–	–
Amodeo et al.	1992	50	Chirurgia orale	200 mg 2 volte/die	4	Sintomi gastrointestinali
Ferrari et al.	1993	30	Chirurgia maxillo-facciale	100 mg 2 volte/die	–	–
Pierleoni et al.	1993	23	Chirurgia estrattiva	200 mg 2 volte/die	1	Sintomi gastrointestinali
Ragot et al.	1993	69	Chirurgia estrattiva	100 mg 1 volta/die (35 pazienti) 200 mg 1 volta/die (34 pazienti)	–	–
Ragot et al.	1994	237	Chirurgia estrattiva	100 mg 1 volta/die (120 pazienti) 200 mg 1 volta/die (117 pazienti)	1 (dose da 200 mg)	Emicrania
Scolari et al.	1999	73	Chirurgia orale	100 mg 1 volta/die	–	–
Bocanegra et al.	2003	27	Chirurgia estrattiva	100 mg 1 volta/die	–	–
Bracco et al.	2004	65	Chirurgia estrattiva	100 mg 2 volte/die	–	–
Mazzocchi et al.	2007	437	Chirurgia implantare	100 mg 2 volte/die	–	–

Risultati

I risultati ottenuti sono riportati in **Tab. 1**, suddivisi per singolo studio analizzato.

Discussione

Gli studi che hanno basato la propria analisi sulla valutazione dei parametri vitali e dei dati laboratoristici non hanno evidenziato alcun effetto negativo della nimesulide.

Il campione analizzato è molto ampio e statisticamente significativo, in considerazione del numero di pazienti mediamente presi in esame in ogni singolo studio.

Gli studi che hanno basato la propria analisi sulla valutazione dei parametri vitali e dei dati laboratoristici non hanno evidenziato alcun effetto negativo del farmaco e non è risultata alcuna interferenza sulla crasi ematica, sulla funzionalità epatica e renale e su quella glicometabolica in termini di spostamenti al di là del range dei valori normali.

Gli eventi avversi registrati, complessivamente 7, sono per lo più di natura gastrointestinale (nausea, vomito, diarrea, pirosi gastrica, aumento della defecazione), anche se va segnalato un caso di emicrania. In nessun caso è stato necessario sospendere la terapia, in quanto gli eventi avversi sono regrediti spontaneamente in 48-72 ore. Poiché tutti gli eventi avversi si sono presentati il giorno stesso dell'intervento o il giorno immediatamente successivo, risulta difficile discriminare quanti siano effettivamente gli eventi avversi al farmaco e quanti siano una risposta fisiologica dell'organismo allo stress chirurgico. Il giudizio dei pazienti sulla tollerabilità del farmaco è complessivamente buono-ottimo e non sono segnalati casi in cui è stata considerata scarsa.

Risultati simili sono emersi dagli studi in cui la tollerabilità del farmaco è stata valutata, oltre che dai pazienti, anche dai clinici.

Conclusioni

Alla luce dei dati derivanti dalla nostra revisione sistematica della letteratura circa l'utilizzo della nimesulide in ambito chirurgico odonto-maxillo-facciale, dobbiamo concludere che il farmaco presenta una tollerabilità sistemica buona-ottima e che i pochi casi verificatisi di eventi avversi gastrointestinali sottolineano la buona tollerabilità gastrointestinale della nimesulide.

Benché esulasse dagli scopi del nostro studio, va segnalato come sia stata ripetutamente messa in luce la notevole efficacia clinica analgesica del farmaco, basata sulla capacità della nimesulide di antagonizzare l'effetto degli autacoidi sui nocicettori e di contrastare energicamente l'effetto tossicodinamico (iperemia, edema) dei metaboliti flogogeni.

La nostra analisi si è limitata alla valutazione dell'utilizzo della nimesulide in ambito chirurgico odonto-maxillo-facciale, che prevede terapie in acuto di breve durata, al massimo una settimana. Pertanto, per tempi di impiego limitati e compresi in tale arco di tempo possiamo affermare che la nimesulide presenta un rapporto rischio/beneficio favorevole e una tollerabilità sistemica buona-ottima.

Bibliografia di riferimento

- [1] Amodeo C, De Marco M, Gambarini G. A clinical study of the efficacy and tolerance of nimesulide compared to flurbiprofen and sodium diclofenac in the prevention and treatment of postoperative pain and inflammatory symptoms in dentistry. *Minerva Stomatol* 1992;41(12):567-76.
- [2] Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, Wiffen PJ, Moore RA. Relative efficacy of oral analgesics after third molar extraction. *Br Dent J* 2004;197(7):407-11.
- [3] Bianchi M, Brogгинi M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: studies in rats and humans. *Int J Clin Pract Suppl* 2002; (128):11-9.
- [4] Bianchi M, Brogгинi M. A randomised, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee. *Drugs* 2003;63(Suppl 1):37-46.
- [5] Bocanegra M, Seijas A, González Yibirín M. Efficacy and tolerability of conventional nimesulide versus beta-cyclodextrin nimesulide in patients with pain after surgical dental extraction: a multicenter, prospective, randomized, double-blind, double-dummy study. *Curr Ther Res* 2003;64:279-89.
- [6] Bracco P, Debernardi C, Coscia D, Pasqualini D, Pasqualicchio F, Calabrese N. Efficacy of rofecoxib and nimesulide in controlling postextraction pain in oral surgery: a randomised comparative study. *Curr Med Res Opin* 2004;20(1):107-12.
- [7] Cornaro G. A new non-steroidal anti-inflammatory drug in the treatment of inflammation due to parodontal surgery. *Curr Ther Res* 1983;33:982-9.
- [8] Davis R, Brogden RN. Nimesulide. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994;48(3):431-54.
- [9] De Francesco G, Palattella D. Nimesulide and algo-edematous pathology of the oral cavity. *Dental Cadmos* 1990;58(16):56-63.
- [10] Ferrari Parabita G, Zanetti U, Scalvini F, Rossi D, Scaricabarozzi I. A controlled clinical study of the efficacy and tolerability of nimesulide vs naproxen in maxillo-facial surgery. *Drugs* 1993;46(Suppl 1):171-3.
- [11] Haas DA. An update on analgesics for the management of acute postoperative dental pain. *J Can Dent Assoc* 2002;68(8):476-82.
- [12] Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 2004;27(6):411-20.
- [13] Marini U, Spotti D. Gastric tolerability of nimesulide. A double-blind comparison of 2 oral dosage regimens and placebo. *Drugs* 1993;46(Suppl 1):249-52.
- [14] Mazzocchi A, Passi L, Moretti R. Retrospective analysis of 736 implants inserted without antibiotic therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(11):2321-3.
- [15] Olive G, Rey E. Effect of age and disease on the pharmacokinetics of nimesulide. *Drugs* 1993;46 (Suppl 1):73-8.
- [16] Pierleoni P, Tonelli P, Scaricabarozzi I. A double-blind comparison of nimesulide and ketoprofen in dental surgery. *Drugs* 1993;46(Suppl 1):168-70.
- [17] Ragot JP, Giorgi M, Marinoni M, et al. Acute activity of nimesulide in the treatment of pain after oral surgery – double blind, placebo and mefenamic acid controlled study. *Eu J Clin Res* 1994;5:39-50.
- [18] Ragot JP, Monti T, Macciocchi A. Controlled clinical investigation of acute analgesic activity of nimesulide in pain after oral surgery. *Drugs* 1993;46(Suppl 1):162-7.
- [19] Rainsford KD. Relationship of nimesulide safety to its pharmacokinetics: assessment of adverse reactions. *Rheumatology* 1999;38(Suppl 1):4-10.
- [20] Rainsford KD; Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin* 2006;22(6):1161-70.
- [21] Scolari G, Lazzarin F, Fornaseri C, et al. A comparison of nimesulide beta cyclodextrin and nimesulide in postoperative dental pain. *Int J Clin Pract* 1999;53(5):345-8.
- [22] Scolari G, Vargiu G, Scaricabarozzi I. The nimesulide treatment of inflammation and posttraumatic pain in maxillofacial surgery. A controlled study versus flurbiprofen. *Minerva Stomatol* 1990;39(12):1039-46.
- [23] Shah AA, Thjodleifsson B, Murray FE, et al. Selective inhibition of COX-2 in humans is associated with less gastrointestinal injury: a comparison of nimesulide and naproxen. *Gut* 2001;48(3):339-46.
- [24] Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, Abraha I, Menniti-Ippolito F, Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003;327(7405):18-22.

Elena Tragni *

SEFAP, Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Università degli Studi di Milano

Aspettativa di vita in salute: disuguaglianze tra i 25 Stati dell'Unione Europea nel 2005

Jagger C, Gillies C, Moscone F, et al;
The EHLEIS Team.

Inequalities in healthy life years in the 25 countries of the European Union in 2005: a cross-national meta-regression analysis.

Lancet 2008 Nov 14. [Epub ahead of print]

Introduzione

L'aspettativa di vita (*Life Expectancy*, LE) negli Stati dell'Unione Europea (UE) è notevolmente aumentata, non solo in considerazione del maggior numero di individui che raggiungono età avanzate, ma anche perché gli stessi anziani vivono più a lungo. Tuttavia, la popolazione non invecchia uniformemente in tutte le nazioni europee e negli ultimi decenni il gap tra Europa occidentale e orientale in termini di aspettativa di vita è andato ampliandosi. La maggiore aspettativa di vita non è però necessariamente associata a un miglioramento nello stato di salute; una popolazione anziana con crescenti problemi di salute ha importanti implicazioni nelle future richieste di assistenza medico-sanitaria ed economica, mentre una popolazione anziana in buona salute ha ricadute a lungo termine sulle politiche pensionistiche. Nel 2004 la Commissione Europea ha introdotto nuovi indicatori dell'aspettativa di vita in salute, gli *Healthy Life Years* (HLY), rappresentanti gli anni di aspettativa di vita senza disabilità rilevanti.

Questo studio si è posto l'obiettivo di usare gli HLY a 50 anni per indagare lo stato di salute all'avanzare dell'età nei 25 Stati della UE nel 2005, allo scopo di stabilire il potenziale di crescita della proporzione di anziani come forza lavoro e analizzare i fattori responsabili della diversità di HLY tra i Paesi europei.

Metodi

I dati per il calcolo degli HLY sono stati ricavati dalla *SILC 2005 Survey*, mentre il conto dei decessi e le stime delle tabelle di mortalità provengono dal database Eurostat, e solo per Francia e Italia dagli istituti statistici nazionali. Sono stati selezionati fattori e indicatori (si vedano le definizioni in **Tab. 1**) riferiti a ricchezza e spesa, partecipazione alla forza lavoro e livello di istruzione.

Le stime degli HLY sono state eseguite utilizzando un apposito algoritmo elaborato da Eurostat-EHEMU sulla base del cosiddetto "metodo di Sullivan", che usa la prevalenza di disabilità età-specifica osservata in indagini trasversali per suddividere il numero di anni-persona in anni con e senza disabilità. Le differenze tra nazioni sono state analizzate con tecniche di metaregressione.

Risultati

Nel 2005 l'aspettativa di vita per uomini e donne cinquantenni nei 25 Paesi UE era rispettivamente di 28,6 anni e 33,5 anni, sebbene il range tra Stati fosse ampio: per gli uomini, da 21,3 anni in Lettonia a 30,4 anni in Italia; per le donne, da 29,3 anni in Lettonia a 35,4 anni in Francia. Le disuguaglianze tra Stati circa l'aspettativa di vita degli uomini era maggiore negli Stati entrati nella UE più recentemente (8,2 anni) rispetto alle altre nazioni (2,3 anni), mentre per le donne le differenze erano minori (3,5 e 3,6 anni, rispettivamente) (**Tab. 2**).

Gli uomini di 50 anni potevano aspettarsi altri 17,3 anni (errore standard, ES: 0,17), cioè il 60% dell'aspettativa di vita, senza limitazione dell'attività, mentre il numero di HLY per le donne era di 18,1 anni (ES 0,18), il 54% del rimanente tempo di vita. I range erano più ampi di quelli osservati per l'aspettativa di vita: per gli uomini, da 14,5 anni (Estonia) a 23,6 anni (Danimarca); per le donne, da 13,7 anni (Estonia) a 24,1 anni (Danimarca) (**Fig. 1**).

I valori degli indicatori variavano ampiamente tra i diversi Stati. Il PIL e la spesa per la cura degli anziani erano significativamente associati agli HLY a 50 anni in entrambi i sessi (**Tab. 3**). Inoltre l'associazione era presente, solo per gli uomini, anche con il tasso di disoccupazione da lungo termine, la cultura nel corso della vita e l'ottenimento dell'educazione di base. La stessa analisi eseguita separatamente per i 15 Stati da tempo membri della UE e i 10 di recente ammissione ha mostrato che nessuno degli indicatori era significativamente associato agli HLY nei 15 Paesi; negli altri 10, si riscontravano associazioni significative con la spesa per la cura degli anziani e l'ottenimento dell'educazione di base.

Commento

I risultati mostrano che, nel 2005, nei 25 Stati della UE un uomo medio di 50 anni poteva aspettarsi di vivere senza disabilità rilevanti fino a 67,6 anni e una donna fino a 69,1 anni. Per 10 Paesi questa età era inferiore a 65 anni, l'età di pensionamento maggiormente diffusa nella UE. In seguito, l'individuo medio è limitato nelle sue attività giornaliere e la sua capacità di lavorare si riduce. Vi sono numerosi Stati, soprattutto tra i membri re-

* Corrispondenza:

Elena Tragni, SEFAP, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, via Balzaretti 9, 20133 Milano, e-mail: elena.tragni@unimi.it

Tabella 1 Definizioni e livello di qualità degli indicatori

Indicatori	Definizione
Prodotto interno lordo (PIL)	PIL pro capite espresso in standard di potere d'acquisto (in percentuale sul valore medio dei 25 Stati della UE nel 2005)
Spesa per la cura degli anziani	La porzione della spesa per la protezione sociale destinata alla cura degli anziani (compresi sussidi di cura, alloggi e assistenza per lo svolgimento delle attività quotidiane) come percentuale del PIL
Rischio di povertà per età > 65 anni	I soggetti di età > 65 anni con un reddito disponibile al di sotto della soglia di "rischio di povertà", fissata al 60% del reddito disponibile mediano nazionale dopo trasferimento sociale, come percentuale su tutti gli ultrasessantacinquenni
Disuguaglianze nella distribuzione del reddito	Rapporto tra il reddito totale percepito dal 20% della popolazione con il reddito più alto (quintile superiore) e quello percepito dal 20% della popolazione con il reddito più basso (quintile inferiore)
Tasso di occupazione dei lavoratori anziani	Occupati tra 55 e 65 anni come percentuale della popolazione totale nella stessa fascia d'età
Tasso di disoccupazione da lungo termine	Disoccupazione da lungo termine (almeno 12 mesi) come percentuale sulla popolazione totale attiva
Età media di uscita dalla forza lavoro	Età media di uscita dalla forza lavoro pesata per la probabilità di ritiro dal mercato del lavoro
Cultura nel corso della vita	Percentuale della popolazione adulta (25-64 anni) che ha partecipato ad attività educative e di formazione nelle 4 settimane precedenti l'indagine
Ottenimento dell'educazione di base	Percentuale della popolazione adulta (25-64) che ha completato l'educazione secondaria inferiore

Tabella 2 Aspettativa di vita e anni di vita in salute a 50 anni per i 25 Stati dell'Unione Europea

	Uomini		Donne	
	LE	HLY	LE	HLY
Austria	29,08	14,53	33,70	15,66
Belgio	28,67	18,42	33,39	18,66
Cipro	29,52	15,92	32,86	13,71
Repubblica Ceca	25,61	14,77	30,72	16,26
Danimarca	28,30	23,64	31,94	24,12
Estonia	22,42	9,05	30,52	10,42
Finlandia	28,48	12,86	34,15	13,87
Francia	29,57	18,01	35,37	19,74
Germania	28,96	13,56	33,41	13,55
Grecia	29,43	19,78	33,02	20,81
Ungheria	22,72	10,78	29,40	11,39
Irlanda	29,50	18,91	33,24	20,17
Italia	30,37	20,63	35,31	20,86
Lettonia	21,31	11,02	29,32	12,74
Lituania	21,74	11,49	29,90	11,86
Lussemburgo	28,78	17,99	33,60	18,16
Malta	29,07	21,68	32,74	22,58
Olanda	29,14	20,21	33,28	20,40
Polonia	24,62	16,48	31,23	20,16
Portogallo	28,12	14,90	32,92	12,67
Slovacchia	23,68	12,28	29,96	13,07
Slovenia	26,81	15,34	32,44	17,25
Spagna	29,48	19,16	35,02	18,62
Svezia	30,28	20,22	34,05	20,31
Gran Bretagna	29,46	19,74	32,69	20,78

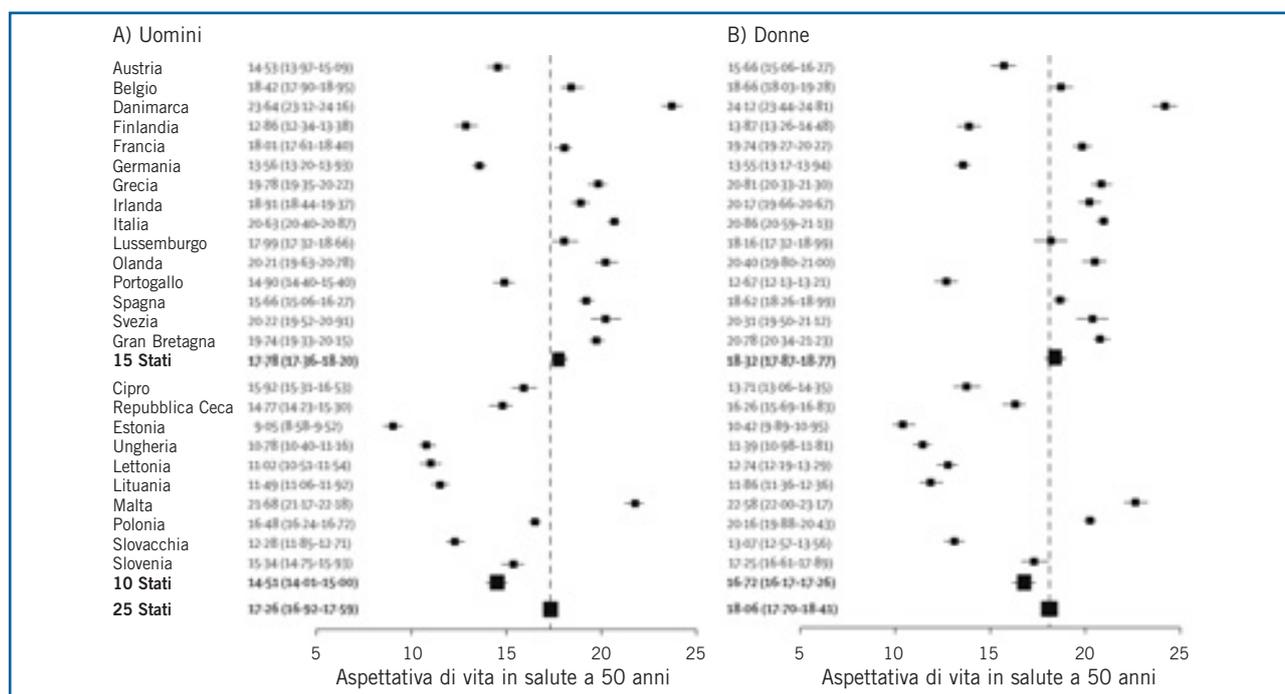


Figura 1 Anni di vita in salute per sesso a 50 anni per i 25 Stati dell'Unione Europea

Tabella 3 Risultato dell'analisi di metaregressione che ha valutato l'associazione tra aspettativa di vita in salute a 50 anni

	Uomini		Donne	
	Coefficiente (ES)	p	Coefficiente (ES)	p
Prodotto interno lordo (PIL)	0,04 (0,016)	0,013	0,04 (0,017)	0,039
Spesa per la cura degli anziani	2,87 (1,262)	0,023	2,81 (1,295)	0,030
Rischio di povertà per età > 65 anni	0,05 (0,076)	0,486	-0,002 (0,078)	0,974
Disuguaglianze nella distribuzione del reddito	-0,70 (0,648)	0,277	-0,67 (0,660)	0,307
Tasso di occupazione dei lavoratori anziani	0,07 (0,075)	0,374	-0,04 (0,058)	0,543
Tasso di disoccupazione da lungo termine	-0,68 (0,298)	0,023	-0,17 (0,267)	0,522
Età media di uscita dalla forza lavoro	0,53 (0,669)	0,430	0,20 (0,439)	0,643
Cultura nel corso della vita	0,23 (0,101)	0,021	0,13 (0,079)	0,088
Ottenimento dell'educazione di base	0,10 (0,040)	0,010	0,07 (0,044)	0,105

centi della UE, in cui gli HLY sono molto bassi e in cui l'età di uscita dalla forza lavoro è più precoce, suggerendo una rilevante responsabilità dello stato di salute. Per favorire la partecipazione alla forza lavoro di soggetti in età avanzata è necessario un impegno per migliorare la salute di tali individui; lo stesso obiettivo va perseguito in quegli Stati che hanno innalzato l'età pensionabile. Tra i 25 Paesi della UE c'è evidenza di una riduzione dell'aspettativa di vita nelle classi sociali meno privilegiate. La consistente relazione tra PIL e HLY a 50 anni è spiegata dall'osservazione che il PIL pro capite rende più accessibili molti beni (farmaci, stile di vita migliore) e servizi (sanitari e sociali) che contribuiscono a favorire lo stato di salute e la longevità. Tuttavia, nuove evidenze suggeriscono che, oltre all'aumento della ricchezza, occorre prestare attenzione a come tale ricchezza è distribuita e utilizzata. Infatti, condizioni di estrema povertà,

in termini sia assoluti (tasso di povertà) sia relativi (disomogeneità nella distribuzione del reddito), sono potenzialmente associate alla riduzione dell'aspettativa di vita. Le differenze nel PIL pro capite possono spiegare gran parte della spesa sanitaria (per esempio, per le persone anziane), anche per il miglioramento degli stili di vita, e ciò favorisce la salute della popolazione, spiegando l'associazione positiva osservata tra la spesa per la cura degli anziani e gli HLY.

Sono state riscontrate evidenze di una relazione negativa tra gli HLY e la disoccupazione maschile, in termini di tasso di disoccupazione a lungo termine in tutti e 25 gli Stati e d'età media di uscita dalla forza lavoro negli ultimi 10 membri UE. La disoccupazione è correlata a un cattivo stato di salute, ad aumento della mortalità, specie per patologie cardiache, e di suicidi. Sebbene la relazione lavoro/salute non sia semplice da spiegare, esistono

numerose evidenze a conferma dell'effetto benefico di un'occupazione remunerata sullo stato di salute.

Infine, l'educazione è risultata determinante nel definire l'aspettativa di vita. In ogni classe d'età, i soggetti con più anni di istruzione hanno minori necessità in termini di salute, sebbene l'entità delle differenze di mortalità e condizioni di salute per livello di cultura siano molto variabili tra i diversi Stati della UE. È stata rilevata un'associazione positiva non solo tra gli HLY a 50 anni e la cultura nel corso della vita negli uomini, ma anche, inaspettatamente, tra HLY e ottenimento dell'educazione di base. Questi dati suggeriscono una relazione non diretta tra istruzione e salute.

In conclusione, lo studio ha mostrato sostanziali disuguaglianze tra gli HLY negli Stati della UE. I dati emersi possono stimolare i governi nazionali a pianificare interventi volti a migliorare le condizioni di salute della popolazione, specie delle classi di età avanzata.

Uso di farmaci nei bambini: studio di coorte in tre Paesi europei

Sturkenboom MC, Verhamme KM, Nicolosi A, et al; TEDDY European Network of Excellence.

Drug use in children: cohort study in three European countries.

BMJ 2008;337:a2245.

Introduzione

Negli ultimi anni sono aumentate le perplessità sull'incompletezza dell'evidenza di efficacia e sicurezza dei farmaci utilizzati nei bambini. Quasi tutti i farmaci prescritti ai bambini sono gli stessi originalmente sviluppati per gli adulti. Essi sono spesso prescritti al di fuori delle indicazioni autorizzate o "off label" (intervallo 11-80%), semplicemente estrapolando i dati per gli adulti, senza condurre nei bambini alcuno studio pediatrico clinico, di cinetica, di definizione del dosaggio o della formulazione. Le malattie infantili, tuttavia, possono differire rispetto alle corrispettive negli adulti e il processo di crescita e di sviluppo potrebbe indurre un effetto difforme o una reazione farmacologica avversa non osservata negli adulti (un esempio rilevante concerne la sindrome di Reye). Per fornire un trattamento valido e appropriato alle malattie dei bambini, gli Stati Uniti, nel 2003, e la UE, nel 2007, hanno approvato una nuova normativa. Sia la Food and Drug Administration (FDA) sia la European Medicines Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) propongono ora dilazioni dei brevetti farmacologici alle aziende farmaceutiche che forniscono un'evidenza relativa all'efficacia e alla sicurezza nei bambini per nuovi farmaci o per farmaci off label. La World Health Organization rimarca la necessità di tali azioni e a dicembre 2007 ha avviato una campagna globale per "produrre medicinali a misura di bambino", allo scopo di migliorare la disponibilità e il profilo di sicurezza dei farmaci pediatrici. Lo studio presentato ha valutato l'uso attuale dei farmaci

pediatrici in tre Paesi europei, utilizzando dati basati sulla popolazione relativi alle prescrizioni in cura primaria.

Metodi

È stato impiegato lo stesso protocollo per studiare i pattern di prescrizione nei tre Paesi, attingendo al database *Pedinet* in Italia, al database integrato di informazione di cura primaria (*Integrated Primary Care Information, IPCI*) in Olanda e al database *IMS Disease Analyser* in Gran Bretagna.

La popolazione presa in esame in ogni Paese includeva tutti i bambini d'età compresa tra 0 e 18 anni (0-14 anni in Italia) che erano inseriti nel database da almeno 6 mesi o che erano nati durante il periodo di studio (dal 1° gennaio 2000 al 31 dicembre 2005). Ogni bambino è stato seguito dall'inizio del periodo di studio o dalla data di registrazione contestualmente alla pratica clinica primaria fino alla cancellazione o alla fine del periodo di studio. Tutti i farmaci prescritti nei bambini durante il follow-up sono stati recuperati dai dati di prescrizione presenti nel database.

Sono stati valutati i tassi di prevalenza degli utilizzatori (per 1.000 anni-persona) calcolando il numero di bambini che usavano farmaci specifici in uno specifico anno. I tassi di prevalenza sono stati stimati considerando l'età e il Paese, per giustificare le differenze nella distribuzione tra le popolazioni e per tenere conto dei confronti diretti all'interno dei gruppi. Per ogni classe anatomica sono stati valutati i tassi di prevalenza età-specifici e Paese-specifici singolarmente per tutti i farmaci nel 2005. Sono stati presi in esame i 5 farmaci con la più alta prevalenza per classe anatomica in ogni Paese, secondo lo stato off label. Un farmaco era ritenuto off label per l'età se l'età del bambino al momento della sua assunzione era al di sotto del limite inferiore approvato e indicato nel foglietto illustrativo del farmaco stesso. All'interno di ogni classe terapeutica è stata esaminata separatamente la prevalenza dei bambini che hanno fatto ricorso a farmaci in uso "ricorrente/cronico" (tre o più prescrizioni l'anno) vs "non ricorrente" o "acuto" (meno di tre prescrizioni l'anno) e il loro rapporto per identificare i trattamenti comunemente utilizzati per le malattie pediatriche croniche rispetto a quelle acute.

Risultati

La popolazione dello studio (675.868 bambini) ha generato 2.334.673 anni-persona di follow-up; il follow-up medio individuale era di 3,5 anni. La maggior parte dei bambini (66%) proveniva dal database IMS in Inghilterra, il 19% dall'Italia e il 15% dall'Olanda. Il database registrava più di 5 milioni di prescrizioni pediatriche. In tutti e tre i Paesi il tasso di prescrizione era più alto per i bambini d'età < 2 anni e, in ogni gruppo d'età, era significativamente più alto in Gran Bretagna e in Italia che in Olanda ($p < 0,001$).

I tassi più alti di prevalenza tra i bambini d'età < 2 anni sono stati osservati per i farmaci antinfettivi, respiratori e dermatologici, che sono stati prescritti nel 48%, 30% e

30% dei bambini, rispettivamente. Le altre prescrizioni più frequenti riguardavano i farmaci gastrointestinali (prevalenza di utilizzatori del 20%), del sistema nervoso (14%) e degli organi di senso (19%). I farmaci degli organi emopoietici, i farmaci ormonali e del sistema muscoloscheletrico erano utilizzati tra l'1% e il 10% dei bambini e i farmaci cardiovascolari, genitourinari, anti-neoplastici e antiparassitari da meno dell'1%. Tra i bambini d'età compresa tra 2 e 11 anni, la prevalenza di utilizzo degli antinfettivi, dei farmaci respiratori e di quelli dermatologici diminuiva al 30%, al 21% e al 17%, rispettivamente. La prevalenza era dell'1-19% per i farmaci gastrointestinali, ormonali, del sistema muscoloscheletrico e nervoso, degli antiparassitari e per i farmaci degli organi di senso; la prevalenza era invece < 1% per i farmaci degli organi emopoietici, cardiovascolari, genitourinari e antineoplastici.

Negli adolescenti (12-18 anni) i farmaci antinfettivi, respiratori e dermatologici venivano utilizzati da oltre il 10% dei soggetti l'anno. La maggior parte delle altre classi di farmaci era utilizzata dall'1-10%, ma la prevalenza di impiego dei farmaci cardiovascolari e antineoplastici era < 1%. Il trend di età della prevalenza di utilizzo era consistente in tutti i Paesi, sebbene ci fossero alcune variazioni nei tassi specifici per età (Fig. 2); in particolare, la Gran Bretagna mostrava la prevalenza più alta nell'uso di farmaci gastrointestinali nei bambini di età < 2 anni e la prevalenza di prescrizioni di farmaci dermatologici era da 3 a 4 volte maggiore rispetto all'Olanda e all'Italia (per entrambe $p < 0,001$). La prevalenza di utilizzo dei farmaci genitourinari (quasi tutti contraccettivi orali) era alta nelle adolescenti in Olanda ($p < 0,001$). In Italia l'uso di ormoni (quasi tutti corticosteroidi sistemici) era 10 volte superiore nei bambini d'età < 2 anni ($p < 0,001$) e 5 volte più elevato in quelli d'età compresa tra 2 e 11 anni

($p < 0,001$); anche l'uso di farmaci respiratori era maggiore in Italia rispetto agli altri due Paesi ($p < 0,001$).

La prevalenza di utilizzo dei farmaci antinfettivi e dei farmaci per i disturbi muscoloscheletrici era molto inferiore in Olanda; la prevalenza di prescrizioni di farmaci per il sistema nervoso (incluso il paracetamolo, che poteva essere prescritto in Gran Bretagna) era più alta in Gran Bretagna e l'uso di farmaci per gli organi sensoriali era inferiore in Italia.

Nelle classi anatomiche più comunemente interessate (dermatologiche, antinfettive e del sistema respiratorio), la maggior parte dei farmaci dermatologici erano l'acido fusidico (tranne che per l'Italia), gli steroidi topici e i derivati topici di imidazolo-triazolo. I triazoli-imidazoli topici erano off label nella maggior parte dei Paesi per almeno una categoria d'età. Nel gruppo degli antinfettivi, i derivati della penicillina (amoxicillina, coamoxiclav e fenossimetil-penicillina), seguiti dai macrolidi (eritromicina, claritromicina), erano i più comuni; la cefalexina (Gran Bretagna, età < 2 anni) era il solo farmaco off label. L'aciclovir orale era uno dei primi 5 farmaci in Italia. Tra i farmaci respiratori, il salbutamolo, gli steroidi a inalazione (beclometasone, fluticasone, flunisolide), gli antistaminici (cetirizina, loratidina, clorfeniramina) e la xilometazolina erano maggiormente prescritti. Beclometasone, xilometazolina e cetirizina erano off label nei bambini più piccoli (età < 2 anni) in Gran Bretagna e in Olanda.

Commento

Lo studio ha fornito una visione complessiva dei pattern di prescrizione in cura primaria in un'ampia popolazione pediatrica a livello europeo. I dati potrebbero essere utilizzati per indirizzare le priorità della ricerca verso la sicurezza a lungo termine dei farmaci pediatrici, così come verso studi di efficacia nella medicina pediatrica.

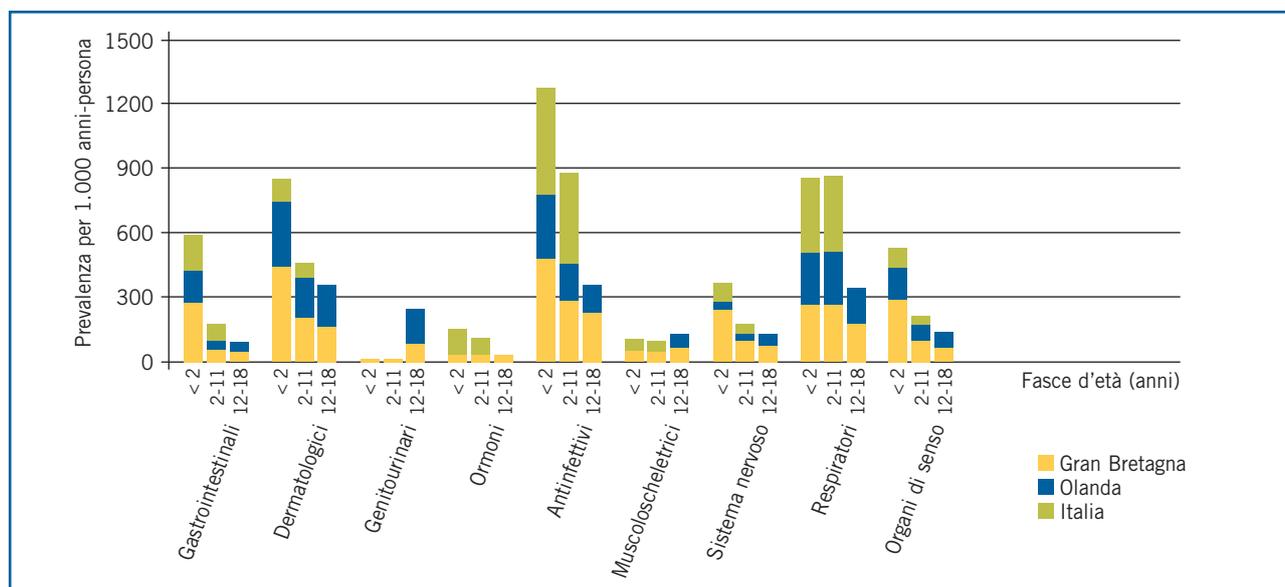


Figura 2 Prevalenza d'uso (per 1.000 anni-persona) per età (< 2 anni, 2-11 anni, 12-18 anni), Paese e classe anatomica per le classi di farmaci più utilizzate (i dati italiani non comprendono la fascia d'età 12-18 anni)

L'uso off label di alcuni dei farmaci più comunemente utilizzati è elevato e dovrebbe essere considerato una priorità di indagine.

Trend di prevalenza d'uso di farmaci in terapia cronica nei bambini: Stati Uniti, 2002-2005

Cox ER, Halloran DR, Homan SM, Welliver S, Mager DE.
Trends in the prevalence of chronic medication use in children: 2002-2005.
Pediatrics 2008;122(5):e1053-61.

Introduzione

Una crescente quantità di evidenze ha documentato l'aumento del rischio di prevalenza di condizioni cliniche croniche nei bambini, inclusi obesità, ipertensione, diabete, asma. Sebbene il *National Children's Study* rappresenti uno sforzo significativo per comprendere l'eziologia delle malattie infantili, le conoscenze sui regimi di trattamento attuali nei bambini con malattie croniche, in particolare per quanto riguarda la terapia farmacologica, sono limitate.

A esclusione della cura dei disturbi da deficit di attenzione (ADD), dei disturbi da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) e della depressione, i pattern di prescrizione dei farmaci usati nel trattamento di condizioni croniche nell'infanzia e nell'adolescenza non sono ben compresi. Lo scopo di questo studio americano è stato valutare i trend di prevalenza delle terapie croniche all'interno di una popolazione pediatrica assicurata, d'età compresa tra 5 e 19 anni.

Metodi

È stato condotto uno studio trasversale sui dati ricavati dalle registrazioni delle prescrizioni ambulatoriali, dal 2002 al 2005, in un campione rappresentativo a livello nazionale di più di 3,5 milioni di bambini e ragazzi assicurati, d'età compresa tra 5 e 19 anni. La prevalenza dell'uso di terapie croniche è stata misurata trimestralmente per antipertensivi, anti-iperlipidemici, antidiabetici di tipo 2, antidepressivi, farmaci per ADD/ADHD e medicinali per il controllo dell'asma.

Risultati

Più di 3 milioni di bambini sono stati inclusi in ogni campione annuale e la distribuzione di femmine e maschi era analoga in tutte le classi d'età. I tassi di prevalenza maggiori venivano rilevati nelle terapie per il trattamento dell'asma (29,5), di ADD/ADHD (25,4) e della depressione (15,7). La prevalenza di utilizzo al basale era < 3/1.000 bambini per la terapia antipertensiva, < 1/1.000 bambini per la terapia anti-iperlipidemica e per quella antidiabetica. All'interno della classe terapeutica degli antipertensivi, i beta-bloccanti mostravano la prevalenza d'impiego più alta (1,12), seguiti dagli ACE-inibitori/antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (ARB) (0,65). Per i bloccan-

ti dei canali del calcio (CCB) si osservava la più bassa prevalenza di utilizzo (0,33/1.000 bambini beneficiari).

Sono interessanti alcuni pattern di prevalenza di utilizzo al basale. In primo luogo, per antipertensivi, ipolipemizanti, antidiabetici di tipo 2 e antidepressivi la prevalenza per i ragazzi di 15-19 anni era almeno 2 volte maggiore di quella dei bambini di 10-14 anni e 3 volte maggiore di quella dei bambini di 5-9 anni. L'uso di farmaci per ADD/ADHD era maggiore tra i bambini d'età compresa tra 10 e 14 anni e la prevalenza di terapia per l'asma era più alta nei bambini di 5-9 anni.

Per quanto riguarda le differenze nella prevalenza al basale tra maschi e femmine, queste ultime avevano un tasso doppio rispetto ai maschi per gli antidiabetici di tipo 2. Al contrario, la prevalenza d'uso di cure per ADD/ADHD nei maschi era 3 volte superiore rispetto alle femmine. La prevalenza delle terapie per l'asma era 1,5 e 1,3 volte maggiore tra i ragazzi d'età compresa tra 5 e 9 anni e tra 10 e 14 anni, rispettivamente, in confronto alle femmine della stessa età.

I trend valutati dal 2002 al 2005 sono presentati in **Fig. 3**. I trend dei tassi di prevalenza variavano da un minimo di 1,8% per qualsiasi antipertensivo a un massimo di 103% per gli antidiabetici di tipo 2. Rispetto ai maschi, le femmine mostravano un trend d'uso nettamente maggiore per antidiabetici di tipo 2 (14,7% vs 38,7%), farmaci per ADD/ADHD (62,6% vs 33,1%) e antidepressivi (7,2% vs -3,8%). A determinare l'aumento del 103% nell'uso degli antidiabetici di tipo 2 era l'aumento del 166% e del 135% tra le ragazze di 10-14 anni e di 15-19 anni, rispettivamente. L'uso di farmaci per il controllo dell'asma cresceva a un tasso del 46,5%, con tassi doppi nei bambini d'età compresa tra 5 e 9 anni rispetto ai ragazzi più grandi. La prevalenza di utilizzo degli anti-iperlipidemici aumentava del 15%, con tassi più alti di crescita (24,2%) osservati tra le ragazze di 15-19 anni. L'aumento del 63% nell'uso di cure per ADD/ADHD nelle femmine era dovuto all'incremento del 114% nella fascia d'età 15-19 anni. Il trend complessivo nella prevalenza dell'uso di antidepressivi era < 2%, con un aumento del 7% tra le ragazze, ma con un impiego ridotto nei ragazzi (-3,8%). Le ragazze d'età compresa tra 15 e 19 anni non solo avevano la prevalenza più alta al basale, ma determinavano il trend femminile complessivo di +7%. La prevalenza di utilizzo aumentava dal 2002 fino al primo trimestre del 2004, poi diminuiva in tutti i gruppi d'età, comportando un trend complessivo relativamente stabile nel 2005.

Per l'uso di qualunque antipertensivo, la prevalenza totale aumentava del 2%, con un trend negativo del 2% nelle ragazze e un trend positivo del 6% nei ragazzi. Il tasso più alto di aumento (15%) era osservato nei ragazzi di 15-19 anni. Nelle classi di terapie antipertensive studiate, la prevalenza complessiva di utilizzo aumentava per gli ACE-inibitori/ARB e i diuretici, ma diminuiva per i CCB e i beta-bloccanti. Il tasso maggiore di crescita, oltre il 41% dal 2002 al 2005, era rilevato per la classe terapeutica degli ACE-inibitori/ARB nei ragazzi di 15-19

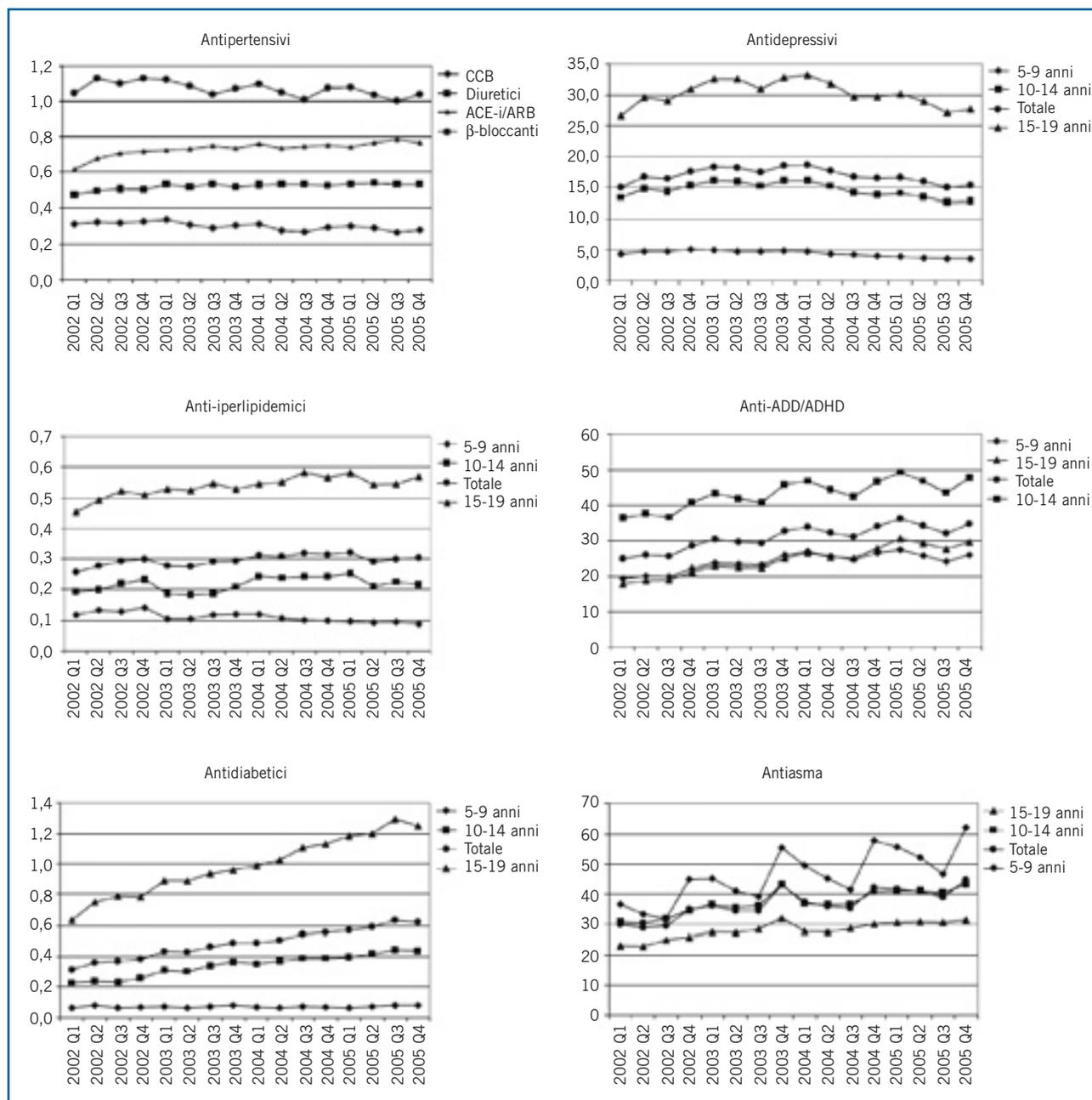


Figura 3 Prevalenza di prescrizioni relative a differenti classi di farmaci per 1.000 bambini e ragazzi assicurati, di età compresa tra 5 e 19 anni, 2002-2005 (Qn indica il trimestre dell'anno considerato)

anni. Per i diuretici, l'aumentata prevalenza complessiva era dovuta soprattutto all'uso tra i 15 e i 19 anni. Nei soggetti di età < 15 anni, il tasso di crescita rimaneva stabile o diminuiva in tutte le classi di antipertensivi.

Commento

Questo studio, nel quale sono stati esaminati i trend di prescrizione dei trattamenti di condizioni cliniche croniche nei bambini, ha rilevato un aumento della prevalenza di utilizzo per tutte le classi di farmaci prese in esame. Sono state osservate differenze dei pattern tra maschi e femmine e tra fasce d'età. Particolarmente interessanti sono i tassi crescenti di utilizzo tra le bambine, talvolta doppi rispetto a quelli dei maschi. Questi risultati

comportano implicazioni importanti per la salute in età pediatrica e per i costi sanitari correlati.

Alcuni di tali pattern riflettono i cambiamenti nella prescrizione medica, sebbene l'incremento della prevalenza possa anche essere causato dall'aumento dei fattori di rischio per le malattie croniche, dai più alti tassi di esami diagnostici o da un maggiore uso delle terapie farmacologiche come trattamento favorito per i bambini con condizioni cliniche croniche.

Un altro fattore che contribuisce alla crescita nella prevalenza di utilizzo è la legislazione federale, che spinge la ricerca verso l'analisi della sicurezza e dell'efficacia delle terapie farmacologiche scelte per i bambini. Il *FDA Modernization Act* del 1997 incentivava le aziende far-

maceutiche a condurre studi nei bambini, mentre la legislazione pediatrica della FDA richiedeva alle aziende di testare i loro prodotti nei bambini per alcuni nuovi farmaci e prodotti biologici. La risposta ai provvedimenti è stata superiore alle aspettative: circa 100 farmaci hanno potuto prevedere indicazioni pediatriche tra il 1998 e il 2005. Queste informazioni via via più numerose su sicurezza ed efficacia nei bambini hanno probabilmente conferito ai medici una maggiore sicurezza nella prescrizione pediatrica.

La questione rimane cruciale, sebbene questi pattern di utilizzo possano essere di ausilio ai medici nel decidere il trattamento da prescrivere e indichino probabili collegamenti con i fattori di rischio delle malattie croniche, quali l'obesità. Ricerche ulteriori sono necessarie per determinare le ragioni della crescita dei tassi di trattamento tra le femmine rispetto ai maschi. Inoltre la ricerca dovrebbe esaminare le implicazioni di questi trend sulla salute complessiva dei bambini. Sebbene la terapia farmacologica sia efficace per il trattamento di molte condizioni croniche infantili, esiste il rischio di un uso inappropriato. Quanto più si afferma l'impiego della prescrizione cronica, tanto più aumentano anche i rischi di effetti avversi e di interazioni tra farmaci. Sebbene la ricerca si stia concentrando sulla comprensione dell'eziologia delle malattie croniche nei bambini, non deve essere trascurata l'appropriatezza delle modalità di trattamento contingenti.

Azioni regolatorie riguardanti la sicurezza dei prodotti biologici approvati negli Stati Uniti e in Europa

Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, Schellekens H, Leufkens HG, Egberts AC.

Safety-related regulatory actions for biologics approved in the United States and the European Union.

JAMA 2008;300(16):1887-96.

Introduzione

I farmaci biologici, il cui principio attivo è prodotto o estratto da fonti biologiche, rappresentano una frazione importante e costantemente in crescita della totalità di farmaci disponibili. Negli Stati Uniti il primo prodotto biologico, l'insulina ricombinante, è stata approvata nell'ottobre 1982. Da qui in poi le agenzie regolatorie ne hanno autorizzato oltre 250, compresi i prodotti ricombinanti del sangue, gli anticorpi monoclonali e i vaccini ricombinanti. Tra il 2003 e il 2006 essi hanno costituito il 24% e il 22% di tutte le nuove molecole approvate, rispettivamente, negli Stati Uniti e in Europa.

Al momento dell'approvazione, la conoscenza di un nuovo farmaco risulta incompleta, soprattutto per quanto riguarda il suo profilo di sicurezza; ciò dipende da una varietà di fattori, compresi le restrizioni nella dimensione del campione e il disegno dei trial randomizzati controllati. Ciò è valido per le molecole piccole che sono sinte-

tizzate chimicamente, ma i prodotti biologici comportano anche rischi specifici in quanto sono derivati da fonti organiche (per esempio cellule umane, animali e microrganismi); la produzione e il processo di purificazione sono più complessi e coinvolgono numerosi passaggi, ciascuno potenzialmente a rischio di influenzare le caratteristiche del composto finale. Lievi differenze e cambiamenti nel processo di produzione possono quindi avere effetti enormi sul profilo di sicurezza.

I prodotti biologici, inoltre, sono spesso responsabili dell'induzione di immunogenicità. In molti casi le conseguenze non sono clinicamente rilevanti. Tuttavia, l'immunogenicità può talvolta portare alla perdita di efficacia del farmaco o, peggio, all'autoimmunità verso molecole endogene. L'impatto clinico può essere maggiore se la formazione di anticorpi neutralizza una proteina naturale con un'importante attività biologica.

Come dimostrato in precedenti studi, l'uso di un farmaco dopo la sua approvazione può condurre a individuare importanti problemi relativi al profilo di sicurezza, che come conseguenza possono anche avere il ritiro dello stesso dal mercato. Poiché i prodotti biologici comportano rischi specifici ed è limitata l'informazione disponibile sulla natura e la tempistica delle azioni regolatorie di sicurezza intraprese dopo la loro approvazione, questo studio ha esaminato la natura di tali interventi sui prodotti biologici e determinato la probabilità che questi vengano avviati dopo l'approvazione. Considerata la funzione immunomodulatrice di numerosi farmaci biologici, ci si aspettava che una parte rilevante delle relative avvertenze fosse correlata a questa caratteristica. Inoltre, all'interno del gruppo dei prodotti biologici, sono state studiate le differenze nella probabilità di azioni regolatorie riguardanti la sicurezza.

Metodi

È stato condotto un follow-up su un gruppo di prodotti biologici approvato negli Stati Uniti e/o in Europa tra gennaio 1995 e giugno 2007. Sono stati esclusi i vaccini, i prodotti allergenici e quelli destinati alla produzione di altri farmaci o utilizzati per le trasfusioni. Gli endpoint principali erano natura, frequenza e tempistica delle azioni regolatorie relative alla sicurezza: 1) *Dear Healthcare Professional Letters* (Stati Uniti) e comunicazioni dirette ai professionisti sanitari (Europa), 2) *black box warnings* (Stati Uniti) e 3) ritiro dal mercato per ragioni di sicurezza (Stati Uniti e Europa) emanati tra gennaio 1995 e giugno 2008. La natura dell'informazione sulla sicurezza è stata codificata secondo il *Medical Dictionary for Regulatory Authorities*.

Risultati

Sono stati approvati complessivamente 174 prodotti biologici (136 negli Stati Uniti e 105 in Europa, 67 dei quali in entrambi i Paesi) (Tab. 4).

Per 41 dei differenti 174 prodotti biologici (23,6%) sono state emanate 82 azioni regolatorie sulla sicurezza (46 *Dear Healthcare Professional Letters*, 17 comunicazioni

Tabella 4 Prodotti biologici approvati tra gennaio 1995 e giugno 2007, per classi terapeutiche (N = 174)

	Prodotti biologici approvati, N (%)		
	Stati Uniti	Europa	p
Tratto alimentare e metabolismo			
• Insulina e analoghi	10 (7,4)	24 (22,9)	< 0,001
• Altri prodotti del tratto alimentare e metabolismo	6 (4,4)	7 (6,7)	4,4
Organi emopoietici			
• Agenti antitrombotici	13 (9,6)	9 (8,6)	0,79
• Vitamina K e altri emostatici	12 (8,8)	9 (8,6)	0,95
• Altre preparazioni antianemiche	1 (0,7)	4 (3,8)	0,10
• Altri agenti ematologici	4 (2,9)	0	–
Sistema cardiovascolare	1 (0,7)	0	–
Dermatologici	1 (0,7)	1 (1,0)	0,85
Sistema genitourinario e ormoni sessuali			
• Gonadotropine e altri stimolanti dell'ovulazione	7 (5,1)	4 (3,8)	0,62
Preparazioni ormonali sistemiche, esclusi ormoni sessuali e insulina			
• Ormoni del lobo anteriore pituitario	13 (9,6)	4 (3,8)	0,08
• Ormoni pancreatici	2 (1,5)	0	–
• Omeostasi del calcio	2 (1,5)	2 (1,9)	0,79
Antinfettivi per uso sistemico			
• Immunoglobuline	15 (11,0)	2 (1,9)	0,01
Agenti antineoplastici e immunomodulanti			
• Citochine e immunomodulatori	9 (6,6)	12 (11,4)	0,19
• Agenti immunosoppressivi	12 (8,8)	11 (10,5)	0,67
• Altri agenti neoplastici	8 (5,9)	5 (4,8)	0,70
Sistema muscoloscheletrico	2 (1,5)	3 (2,9)	0,45
Sistema respiratorio	3 (2,2)	1 (1,0)	0,45
Organi di senso	2 (1,5)	1 (1,0)	0,72
Altro	13 (9,6)	6 (5,7)	0,27

dirette ai professionisti sanitari e 19 *black box warnings*; nessun ritiro). La probabilità di una prima azione regolatoria sulla sicurezza, derivata dall'analisi di Kaplan-Meier, era del 14% (intervallo di confidenza al 95% [IC 95%]: 9-19%) 3 anni dopo l'approvazione e del 29% (20-37%) dopo 10 anni (Fig. 4). I primi prodotti biologici a ottenere l'approvazione avevano un maggior rischio di una prima azione regolatoria sulla sicurezza in confronto ai prodotti approvati più tardi (tassi di incidenza: 12,0/1.000 mesi vs 2,9/1.000 mesi, rispettivamente; hazard ratio: 3,7 [1,5-9,5]). Le avvertenze riguardavano per lo più disturbi generali e condizioni dei siti di somministrazione, infezioni e infestazioni, disordini del sistema immunitario e neoplasie benigne, maligne e non specificate.

Commento

L'esperienza con i farmaci nella pratica clinica quotidiana completa quella dei trial clinici e contribuisce ad ampliare la conoscenza del profilo di sicurezza.

I prodotti biologici sono una classe di farmaci relativamente nuova e il presente studio ha confermato le azioni regolatorie sulla sicurezza attese, emanate contestualmente alla classe organo-sistemica (SOC) delle infezioni e delle infestazioni, in relazione all'effetto immunomodulatorio di molti di questi prodotti. Le azioni regolatorie sulla sicurezza riguardanti la SOC dei disturbi generali e

delle condizioni dei siti di somministrazione possono essere in parte spiegate dalle reazioni all'infusione che si verificavano dopo la somministrazione parenterale, la via di somministrazione maggiormente utilizzata per i prodotti biologici.

Sono pochi i dati disponibili in letteratura circa la tempistica e la frequenza delle azioni regolatorie postapprovazione.

Lo studio ha mostrato che i 174 biologici avevano una probabilità del 14% di essere oggetto di un'azione regolatoria entro 3 anni dall'approvazione e tale probabilità aumentava al 29% a 10 anni. In tale contesto, è importante rilevare che non tutti i farmaci sono commercializzati immediatamente dopo l'approvazione e altri non vengono neppure messi in commercio. Poiché tutti i biologici che hanno ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati inclusi nello studio, ciò può aver comportato una sottostima della probabilità di azioni regolatorie e costituisce, quindi, un limite dello studio.

I primi biologici approvati in un sottogruppo chimico, farmacologico e terapeutico mostravano un rischio più alto di una prima azione regolatoria sulla sicurezza. Tale risultato suggerisce che l'attività di farmacovigilanza dovrebbe focalizzarsi soprattutto sui primi prodotti approvati.

In tutto il periodo dello studio, solo 67 prodotti biologici sono stati approvati sia in Europa che negli Stati Uniti. È

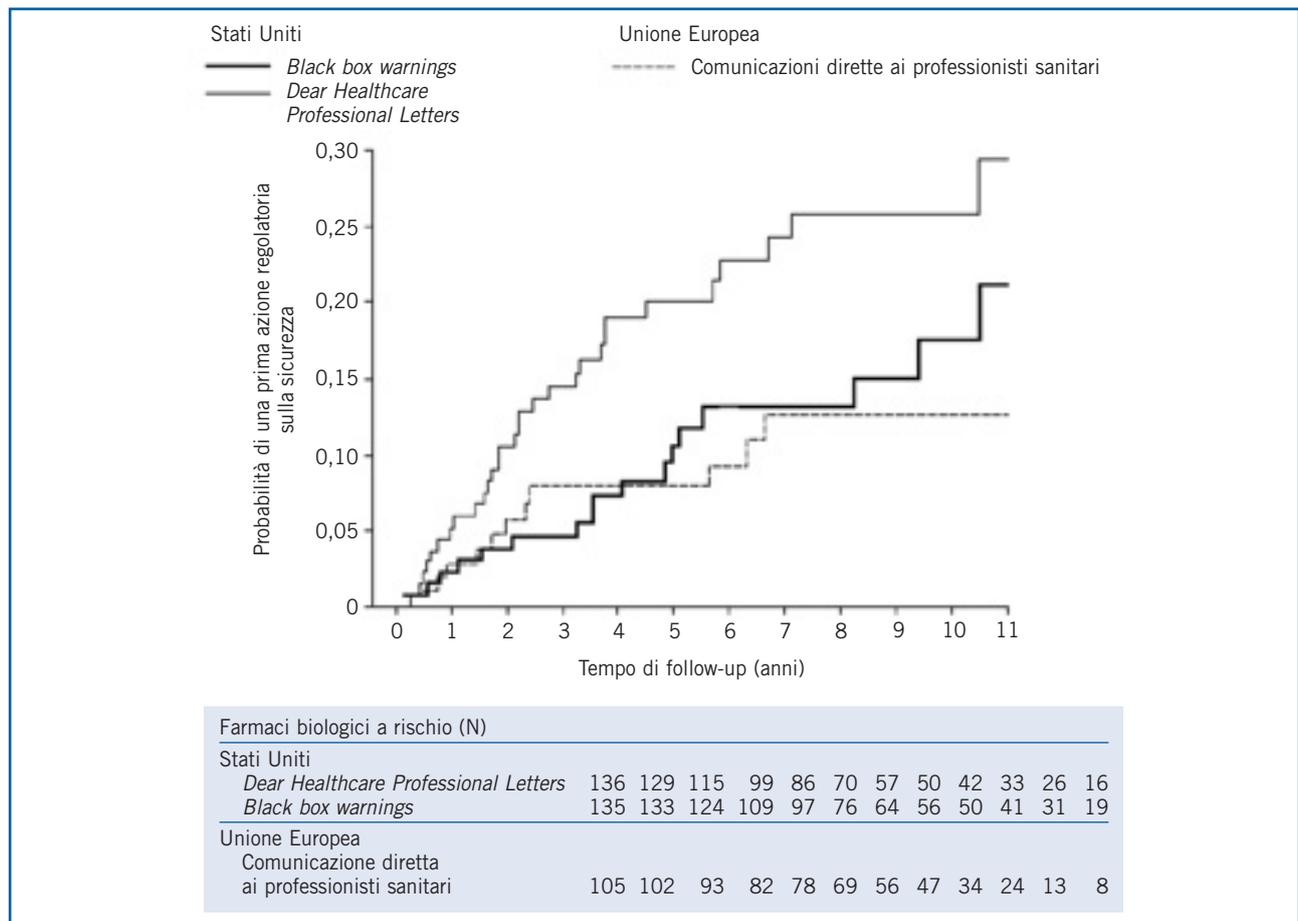


Figura 4 Azioni regolatorie relative al profilo di sicurezza per i prodotti biologici

opportuno osservare che alcuni biologici con sola approvazione europea possono essere stati approvati negli Stati Uniti precedentemente al periodo dello studio, e viceversa. Delle 56 azioni regolatorie sulla sicurezza emanate per questi 67 prodotti, solo 9 consistevano nello stesso tipo di avvertenza. Delle restanti, quelle emesse solo negli Stati Uniti erano 4 volte quelle emanate solo in Europa. Poiché erano disponibili nel sito web dell'EMA soltanto i riassunti delle caratteristiche del prodotto dei farmaci approvati più di recente, non era possibile indagare se le reazioni avverse ai farmaci segnalate da una *Dear Healthcare Professional Letter* negli Stati Uniti fossero già incluse nel riassunto delle caratteristiche del prodotto in Europa o se vi fossero state aggiunte indipendentemente dalla comunicazione ai professionisti sanitari. Delle 9 avvertenze comuni a Europa e Stati Uniti, 6 sono state emanate entro un periodo di 2 mesi dall'approvazione. In conclusione, questo studio ha dimostrato che almeno il 50% delle azioni regolatorie sulla sicurezza per i prodotti biologici è stato intrapreso per la SOC dei disturbi genera-

li e delle condizioni del sito di somministrazione, delle infezioni e delle infestazioni. Le avvertenze emanate per la SOC delle infezioni e delle infestazioni erano spesso collegate all'effetto immunomodulatorio di molti prodotti biologici. Sebbene siano ben noti i limiti dei trial preclinici per i prodotti biologici, i risultati di studi farmacologici, preclinici e clinici possono portare alla predizione dei potenziali rischi relativi ai farmaci per i quali è necessario uno stretto monitoraggio dopo l'approvazione. I professionisti sanitari dovrebbero essere a conoscenza dei rischi specifici propri della classe relativamente nuova dei prodotti biologici, al fine di identificare un legame tra l'uso dei prodotti biologici e il paziente che presenta un problema clinico. Inoltre, le classi di anticorpi (monoclonali), citochine, fattori di crescita, interferoni e recettori e i primi prodotti biologici approvati in un sottogruppo chimico, farmacologico e terapeutico sono particolarmente soggetti a una prima azione regolatoria sulla sicurezza; per tali prodotti è quindi raccomandato uno stretto monitoraggio.