

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

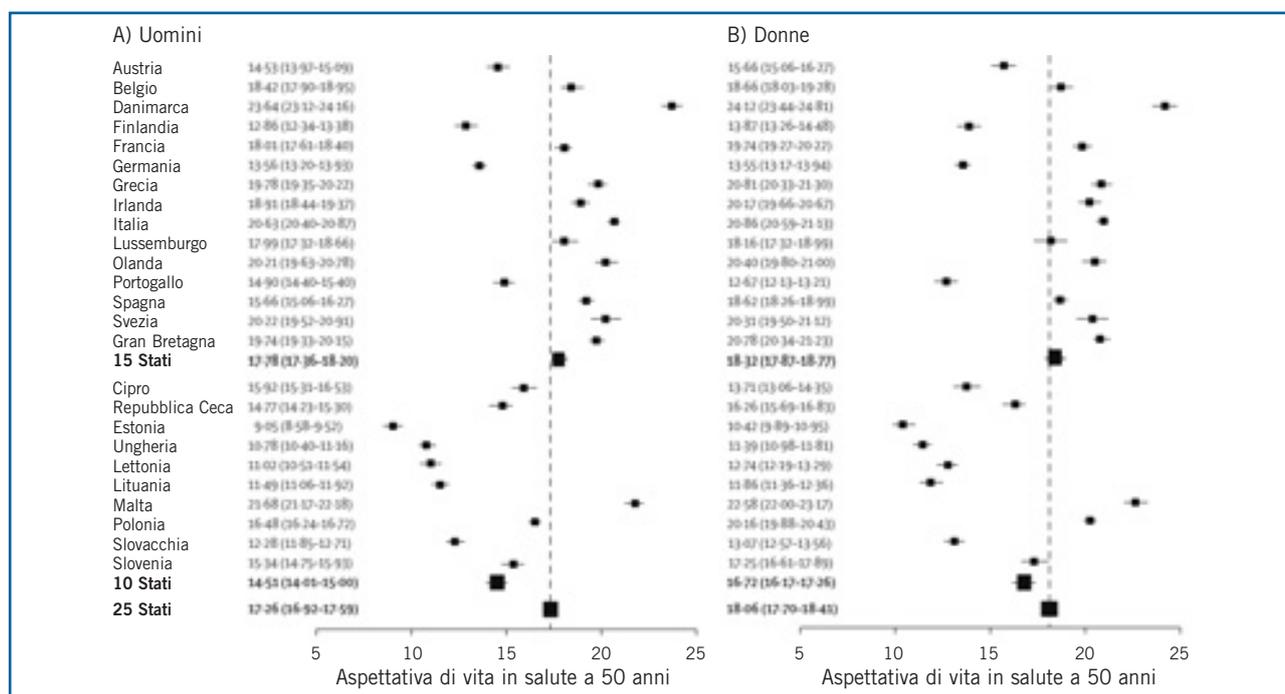


Figura 1 Anni di vita in salute per sesso a 50 anni per i 25 Stati dell'Unione Europea

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 *Pedianet* 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.

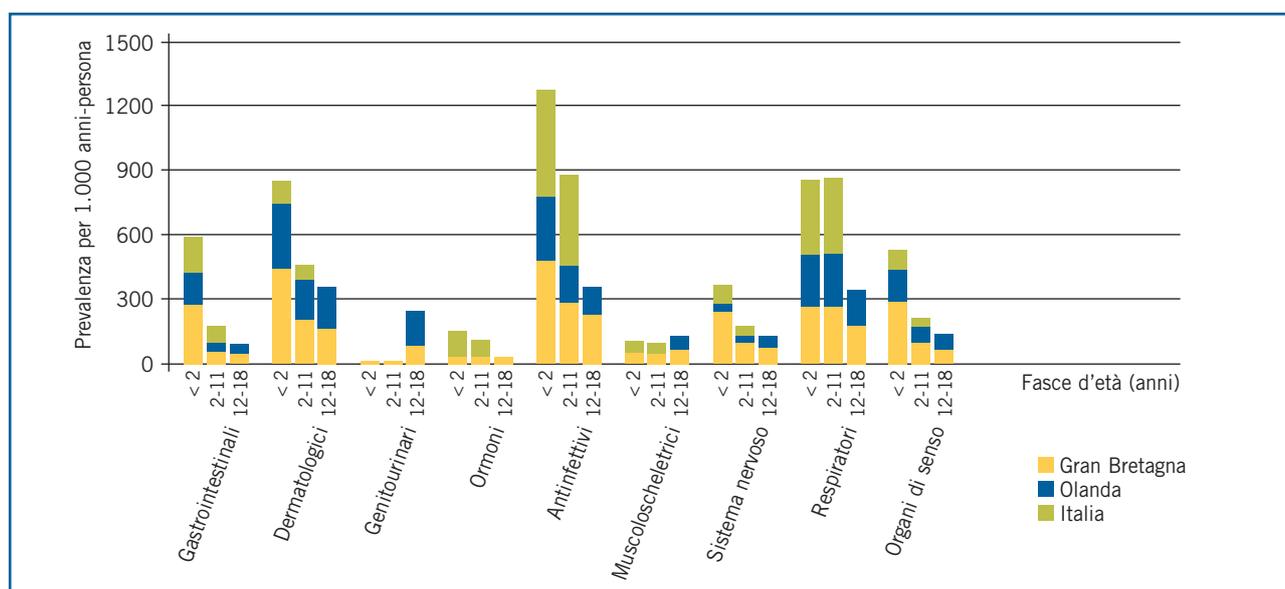


Figura 2 Prevalenza d'uso (per 1.000 anni-persona) per età (< 2 anni, 2-11 anni, 12-18 anni), Paese e classe anatomica per le classi di farmaci più utilizzate (i dati italiani non comprendono la fascia d'età 12-18 anni)

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

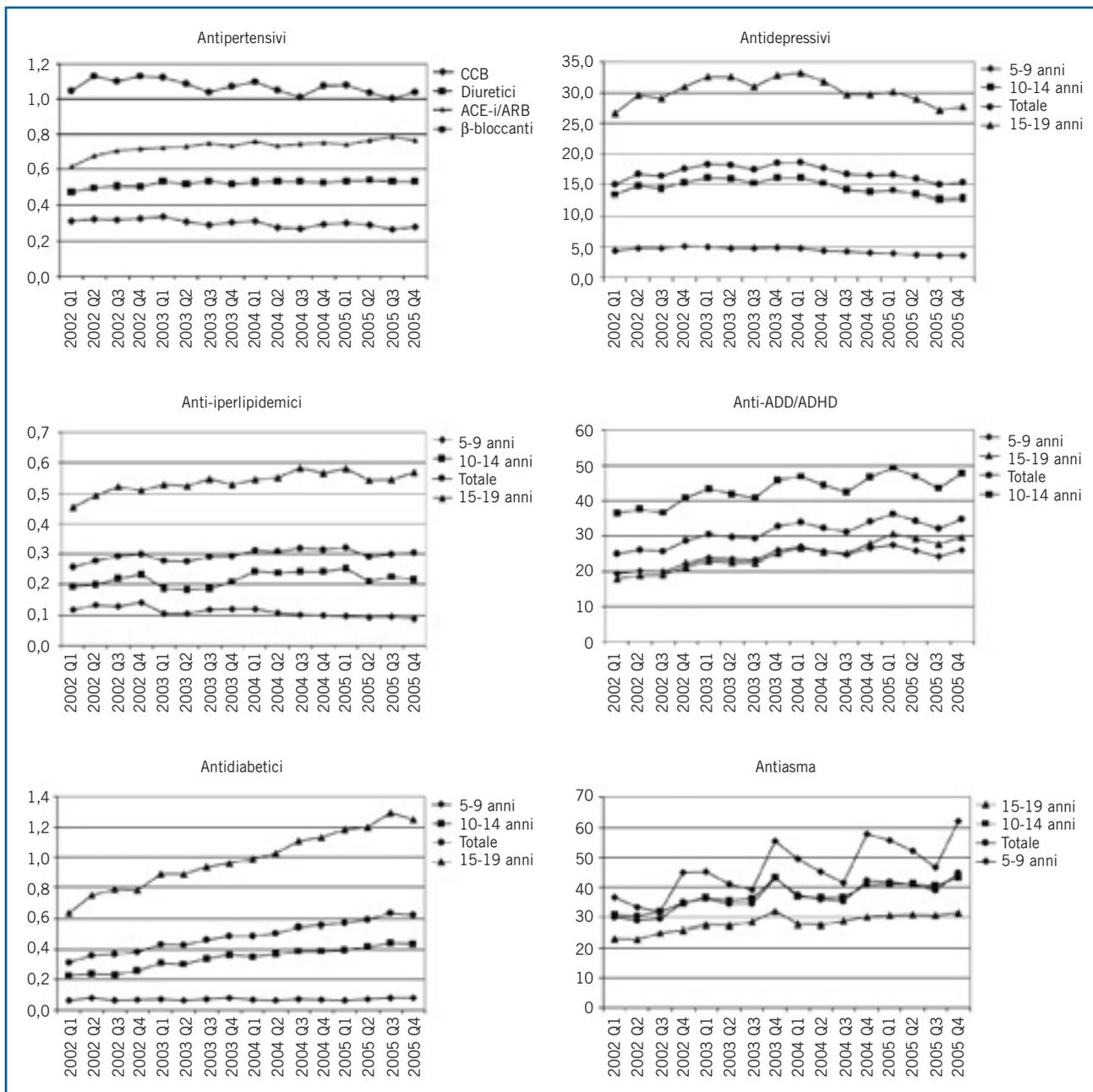


Figura 3 Prevalenza di prescrizioni relative a differenti classi di farmaci per 1.000 bambini e ragazzi assicurati, di età compresa tra 5 e 19 anni, 2002-2005 (Qn indica il trimestre dell'anno considerato)

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

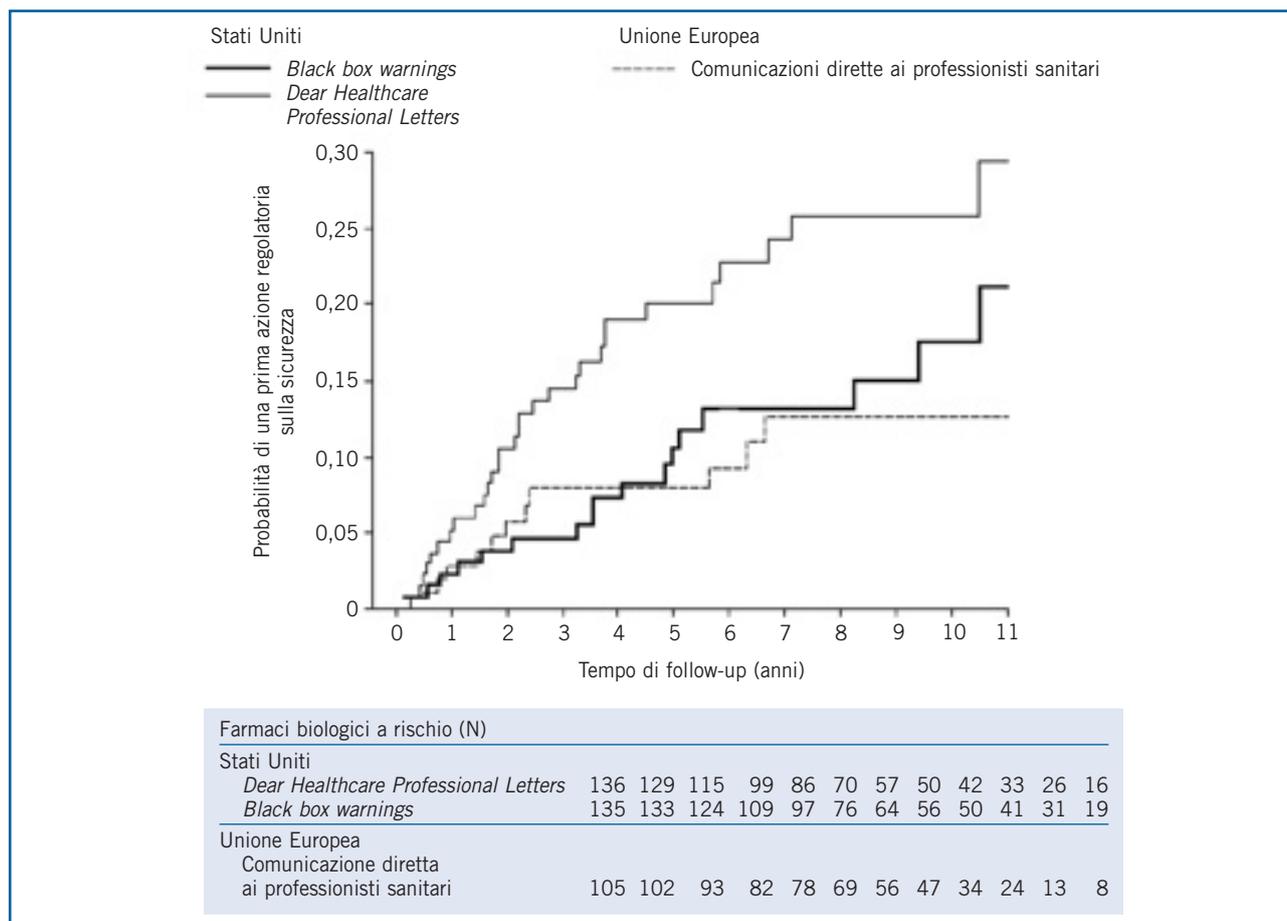


Figura 4 Azioni regolatorie relative al profilo di sicurezza per i prodotti biologici

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.