

# Giornale Italiano di **Farmacoeconomia** e **Farmacoutilizzazione**

**FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA  
DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE**

Rivista trimestrale del Centro Interuniversitario  
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva

Volume 4 • Numero 3 • Luglio 2012

## RASSEGNE

**Prescrizione di farmaci e variabilità fra le regioni italiane:  
riflessioni su appropriatezza ed uso delle risorse**

**Incretine e gliptine: nuove opportunità terapeutiche e criticità**

**La prescrizione di antibiotici in regione Campania  
negli anni 2002-2011**



# Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

**FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA  
DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE**

Rivista trimestrale del Centro Interuniversitario  
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva

Volume 4 • Numero 3 • Luglio 2012

## Sommario

- ▶ **RASSEGNE**
  - Prescrizione di farmaci e variabilità fra le regioni italiane: riflessioni su appropriatezza ed uso delle risorse** 5  
Concetta Bonfiglio, Paolo Morabito, Achille P. Caputi
  - Incretine e gliptine: nuove opportunità terapeutiche e criticità** 11  
Liberata Sportiello, Annalisa Capuano, Francesco Rossi
  - La prescrizione di antibiotici in regione Campania negli anni 2002-2011** 21  
Daria Putignano, Simona Cammarota, Anna Citarella, Enrica Menditto
- ▶ **SELEZIONE DALLA LETTERATURA**
  - ▶ **Posizioni di FDA e ASMBR sulla terapia con bifosfonati a lungo termine**
  - ▶ **Effetti a lungo termine sugli esiti dei pazienti del pay for performance: il progetto Premier**
  - ▶ **Il costo della soddisfazione del paziente, l'utilizzo di risorse sanitarie e la mortalità** 27  
Elena Tragni, Manuela Casula
- ▶ **ANGOLO DEL MASTER** 34

### Editor in Chief

#### **Alberico L. CATAPANO**

Dipartimento di Scienze Farmacologiche,  
Università degli Studi di Milano

### Board editoriale

#### **Vincenzo ATELLA**

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

#### **Claudio BORGHI**

Dipartimento di Medicina Clinica  
e Biotecnologia Applicata "D. Campanacci",  
Università degli Studi di Bologna

#### **Ovidio BRIGNOLI**

Dipartimento Clinico Sperimentale Medicina e Farmacologia  
Università degli Studi di Messina

#### **Giovanni CORRAO**

Dipartimento di Statistica Socio Demografica  
Università degli Studi Milano Bicocca

#### **Romano DANESI**

Dipartimento di Medicina Interna  
Università degli Studi di Pisa

#### **Gianfranco DE CARLI**

GDC - Pharmaservices

#### **Renato FELLIN**

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Università degli Studi di Ferrara

#### **Fernanda FERRAZIN**

AIFA Agenzia Italiana del Farmaco

#### **Andrea MEZZETTI**

Centro Studi di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento  
Università degli Studi di Chieti - Pescara

#### **Ettore NOVELLINO**

Dipartimento di Chimica Farmaceutica e Tossicologica  
Università degli Studi di Napoli Federico II

#### **Francesco ROSSI**

Dipartimento di Medicina Sperimentale  
Seconda Università degli Studi di Napoli

#### **Elena TRAGNI**

Dipartimento di Scienze Farmacologiche  
Università degli Studi di Milano

#### **Mauro VENEGONI**

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia

## *Cari colleghi,*

le rassegne contenute in questo numero della rivista focalizzano l'attenzione sull'utilizzo appropriato dei farmaci in Italia, a livello nazionale e regionale, e sul rapporto efficacia-sicurezza di un nuovo approccio terapeutico in una patologia ad elevato impatto socio-economico.

Il gruppo del *Prof. Achille Caputi di Messina* contribuisce con alcune riflessioni, basate sui dati dell'ultimo Rapporto Osmed, rivolte ai trend temporali e geografici di consumo e spesa per farmaci in Italia, all'utilizzo di farmaci equivalenti e all'appropriatezza prescrittiva.

Il gruppo del *Prof. Francesco Rossi di Napoli* propone una valutazione approfondita e dettagliata di due nuove opportunità terapeutiche per la cura del diabete, le incretine e le gliptine, e del loro profilo beneficio-rischio favorevole, e ne descrive il pattern di utilizzo in Italia.

Il gruppo del *CIRFF di Napoli* analizza l'andamento del consumo di antibiotici nella regione Campania nell'arco dell'ultimo decennio, focalizzandosi sulle variabilità tra province, anche in relazione ad interventi normativi finalizzati a ridurre l'abuso di questi farmaci, contrastare il fenomeno dell'antibiotico-resistenza e contenere la spesa sanitaria.

Continua la pubblicazione degli elaborati finali relativi ad alcuni progetti di stage nell'ambito del nostro Master in Farmacovigilanza. In questo numero vengono proposti i risultati di due interessanti lavori: il primo svolto presso una Azienda farmaceutica si è posto come obiettivo la revisione critica della letteratura e di casi clinici che depongono a favore dell'utilizzo di un evento avverso quale fattore predittivo di efficacia clinica di una classe di farmaci oncologici; il secondo, svolto presso un'Azienda ospedaliera, ha perseguito lo scopo di analizzare tutte le segnalazioni spontanee di eventi avversi raccolte nell'ambito del progetto Mereafaps della regione Lombardia e caratterizzare i pazienti coinvolti e gli eventi riportati.

Certi di fornire spunti di riflessione su argomenti di particolare interesse, vi auguriamo Buona Lettura!

*Alberico L. Catapano*

Editor in Chief

# Prescrizione di farmaci e variabilità fra le regioni italiane: riflessioni su appropriatezza ed uso delle risorse

Concetta Bonfiglio, Paolo Morabito, Achille P. Caputi

Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia e Unità Operativa di Farmacologia Clinica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "G. Martino" di Messina

## KEY WORDS

Italian drug use observatory  
Prescribing pattern  
General practitioner  
Pharmaceutical expenditure

## Abstract

The annual report on the use of medications in Italy (OsMED) is a mean created to ensure the monitoring of drug expenditure at national and regional level and it is, indirectly, an indicators of prescribing appropriateness. The report also provides data on the change in the use of drugs during the years. The increased use of drugs reported by OsMed can be justified, at least in part, with an aging population, a greater demand for health of population, and a more substantial care availability. High levels of drug exposure are also reported in children and especially in the elderly. Overall, the southern Italian areas are those which lie above the national average of prescriptions.

For a variety of drugs (eg. antidiabetic, antiplatelet, antihypertensive, lipid lowering drugs, etc.), the report analyzes the time course of consumption (DDD/1,000 persons day) and the average cost of day care as part of regional variability. Part of this Italian report examines also why general practitioners prescribe drugs as well as the cost of prescribed therapies. Interesting of the 2011 OsMED report is the cross-analysis between the use of generic drugs and branded drugs: this allows an extremely fine pharmaco-economic evaluation.

## Il rapporto OsMed

*L'OsMed è l'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali. Esso assicura il monitoraggio della spesa farmaceutica convenzionata a livello nazionale e regionale ed è strumento necessario per la determinazione dello sfondamento del tetto di spesa programmato e per l'adozione delle misure di ripiano.*

Il rapporto annuale dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) è uno strumento nato per assicurare il monitoraggio della spesa farmaceutica a livello nazionale e regionale. È necessario e insostituibile per la determinazione del tetto di spesa programmato da ogni regione e per l'adozione di eventuali misure di rientro.

Il primo rapporto venne pubblicato nel 2000, e i referenti sono da sempre le istituzioni centrali (Ministero della Salute, ministero dell'Economia e delle Finanze, Agenzia Italiana del Farmaco, Agenzia Italiana per i Servizi Sanitari Regionali, Istituto Superiore di Sanità), regionali, (Assessorati alla Sanità, Agenzie Sanitarie Regionali) e la Conferenza Stato-Regioni).

Il rapporto monitorizza non solo la spesa farmaceutica territoriale nazionale e regionale e quella ospedaliera, ma fornisce anche dati sul cambiamento da un anno all'altro nell'uso dei farmaci, e su alcuni indicatori di appropriatezza prescrittiva.

In particolare, due elementi rendono questo strumento utile a tali scopi:

1. I consumi di farmaci vengono espressi in termini di dosi definite giornaliere (DDD), che indicano la dose media di un farmaco assunta giornalmente da un paziente adulto, con riferimento all'indicazione terapeutica principale del farmaco stesso. Il vantaggio di questo tipo di classificazione consiste nel rendere direttamente confrontabili farmaci utilizzati a dosi diverse (e quindi con diversa potenza farmacologica) o anche farmaci con differenti indicazioni.
2. L'utilizzo delle DDD/1000 abitanti die consente di studiare la variabilità prescrittiva tra diverse aree geografiche o amministrative (Stati, Regioni, Aziende Sanitarie), confrontando i rispettivi volumi di prescrizioni e offrendo spunti per possibili interpretazioni. Sebbene infatti le DDD non rappresentino di per sé un indicatore

Corrispondenza: Prof. Achille P. Caputi, Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Sezione di Farmacologia, Azienda Ospedaliera Universitaria "G. Martino", Torre Biologica, 5° piano, Via Consolare Valeria 5, 98125 Messina, e-mail: caputi@unime.it

del corretto uso dei farmaci, laddove esistono differenze particolarmente pronunciate (sia in termini qualitativi sia quantitativi) è possibile individuare elementi suggestivi di inappropriata prescrizione. Tali informazioni, inoltre, possono essere utilizzate sia per lo sviluppo di indicatori di appropriatezza prescrittiva, intesi come “*elementi specifici e misurabili della pratica clinica, sviluppati sulla base di solide evidenze scientifiche ed impiegati come unità di misurazione della qualità della cura*” che su base aziendale per il monitoraggio di interventi mirati al miglioramento del comportamento diagnostico-terapeutico dei medici prescrittori. In particolare, ai fini di valutare l’appropriatezza in base a definiti parametri, il rapporto si avvale di dati delle prescrizioni forniti da una qualificata coorte di medici di medicina generale appartenenti alla Società Italiana di Medicina Generale.

Le informazioni gestite ed elaborate dall’OsMed vengono periodicamente pubblicate in Rapporti nazionali, che sintetizzano i dati sull’uso dei farmaci in Italia nella popolazione generale, descritti in termini di spesa, volumi e tipologia.

Nel Luglio 2012 è stato presentato il XII rapporto OsMed, relativo al 2011.

## Trend di prescrizione

---

**La DDD (Dose Defined Daily) è la dose media di un farmaco assunta giornalmente da un paziente adulto, con riferimento all’indicazione terapeutica principale del farmaco stesso. Si fa riferimento ad essa nell’analisi delle quantità di prescrizioni.**

---

La disponibilità di dati su un periodo di 11 anni (2000-2011) permette di delineare un profilo storico abbastanza definito dell’impiego dei farmaci. Nel 2011 attraverso le farmacie pubbliche e private sono stati acquistati complessivamente circa 1,8 miliardi di confezioni (30 per ogni cittadino) pari a 963,3 DDD/1000 abitanti die (erano 580 nel 2000): un aumento di circa il 66%.

Questo incremento si può giustificare, almeno in parte, con un progressivo invecchiamento della popolazione, con una maggiore richiesta di salute da parte dei cittadini e con una più rilevante disponibilità di cure. Alti livelli di esposizione ai farmaci si osservano anche nei bambini e soprattutto negli anziani: 8 bambini su 10 ricevono in un anno almeno una prescrizione (in particolare di antibiotici e antiasmatici); negli anziani, in corrispondenza di una maggiore prevalenza di patologie croniche (quali per esempio l’ipertensione e il diabete), si raggiungono livelli di uso e di esposizione vicini al 100%.

Nel 2011, come sopra riportato, la media nazionale delle prescrizioni in termini di DDD è risultata pari a 963,3. Nell’ambito di tale media si individua una notevole variabilità regionale, Sicilia (1086,2 DDD/1000 abitanti die), Puglia (1055,1) e Sardegna (1041,7) sono le Regioni con la prescrizione totale più elevata, Bolzano (729,1), Lombardia (869,9) e Piemonte (899,1) quelle con la prescrizione totale più bassa. Nel complesso le regioni meridionali sono quelle che si collocano sopra la media nazionale delle prescrizioni.

La variabilità prescrittiva fra le diverse Regioni risulta nel 2011, così come in precedenti rapporti OsMed, spesso assai rilevante. Alcuni esempi sono i seguenti:

### ***Osteoporosi***

I farmaci per il trattamento di questa patologia hanno avuto dal 2003 al 2011 un incremento dell’81% delle prescrizioni, passando da 3,2 DDD/1000 abitanti die del 2003 alle 12,3 del 2011. Per quel che riguarda la variabilità nella prescrizione fra le varie Regioni si nota nel 2011: Sicilia (20,2), Lazio (15,1), Puglia (15,3) con le quote più alte e Piemonte (8,6) e Lombardia (9,8) con quelle più basse.

### ***Depressione***

I farmaci per il trattamento di questa patologia hanno avuto dal 2003 al 2011 un incremento del 5,4% delle prescrizioni, passando da 22,4 DDD/1000 abitanti die del 2003 a 36,1 del 2011. Per quel che riguarda la variabilità nella prescrizione fra le varie Regioni si nota nel 2011: Toscana (55,9) Liguria (48,1) e Bolzano (44,0) con le quote più alte e Campania (27,8), Basilicata (28,9) e Friuli Venezia Giulia (29,3) con quelle più basse.

### ***Ipertrofia prostatica***

I farmaci per il trattamento di questa patologia hanno avuto dal 2003 al 2011 un incremento del 6,6% delle prescrizioni, passando da 15,4 DDD/1000 abitanti die del

2003 a 27,4 del 2011. Per quel che riguarda la variabilità nella prescrizione fra le varie Regioni si nota nel 2011: Marche (33,9), Umbria (32,0) e Lazio (31,6) con le quote più alte e Bolzano (19,1), Trento (23,0) e Veneto (23,6) con quelle più basse.

### Trend di spesa

Nel 2011 il mercato farmaceutico nazionale è risultato pari a 26,3 miliardi di euro, di cui almeno 3/4 viene rimborsato dal SSN. La spesa pro capite a carico del SSN è risultata pari a 204,3 euro, quella privata pari a 104,7 euro per un totale territoriale pro capite di 309,0 euro con un trend in diminuzione rispetto all'anno precedente, in cui la spesa totale pro capite ammontava a 315,8 euro, nonostante siano aumentate nel 2011, come sopra riportato, le DDD/1000 abitanti die. La spesa farmaceutica territoriale pro capite varia da 290,4 euro delle Regioni del Nord a 329,8 euro delle Regioni meridionali, isole incluse. Analizzando la spesa regionale emerge che la regione con la spesa farmaceutica territoriale pro capite più elevata è la Sicilia (258 euro) con una differenza di ben 109 euro in più rispetto a quella della provincia autonoma di Bolzano (149 euro). La spesa pro capite privata pesata ha una media nazionale di 104,7 euro: la Sicilia ha una spesa pari a 99,8 euro, la provincia autonoma di Bolzano di 100,3. La spesa pro capite più elevata si riconferma per la Liguria con 128,6 euro e la più bassa quella del Molise con 63,9.

Dal 2002 al 2011 la spesa farmaceutica territoriale per farmaci rimborsati dal SSN, in milioni di euro, è passata da 12.664 milioni a 12.387 milioni nel 2011, con il leggero incremento di solo il 2,23%, mentre le prescrizioni sono aumentate di circa il 37% (da 703 DDD/1000 abitanti die a 963 DDD/1000 abitanti die). Nel corso del periodo indicato (2002-2011) si è assistito ad un progressivo aumento del ticket, che è passato da un valore nazionale di 337 euro nel 2002 a 1.337 nel 2011, un aumento complessivo di circa il 400%. Solo nel periodo 2010-2011 risulta un incremento del ticket del 34%. Sempre nell'ultimo anno, Campania (14,0%), Sicilia (13,9%) e Veneto (13,6%) hanno evidenziato una compartecipazione a carico del cittadino più alta rispetto alla media nazionale che è del 10,8%.

I farmaci del sistema cardiovascolare, con oltre 5 miliardi di euro, sono in assoluto la categoria a maggior utilizzo. Altre categorie terapeutiche di rilievo per spesa sono: i farmaci del sistema nervoso centrale (13% della spesa), i farmaci gastrointestinali (12,9%) e gli antineoplastici (12,1%). Questi ultimi sono erogati esclusivamente a carico del SSN, prevalentemente attraverso le Strutture Pubbliche. I farmaci dermatologici (per l'88% della spesa), del sistema genito-urinario ed ormoni sessuali (60%) e dell'apparato muscolo-scheletrico (53%) sono invece le categorie maggiormente a carico dei cittadini.

### Variabilità regionale dei consumi farmaceutici territoriali per quantità e costo medio di giornata di terapia

Per una serie di farmaci (es. antidiabetici, antiaggreganti, antiipertensivi, ipolipemizzanti, ecc) il rapporto analizza l'andamento temporale del consumo (DDD/1000 abitanti die) verso il costo medio di giornate di terapia nell'ambito della variabilità regionale

Questa parte dell'OsMed si presta quindi a valutare non solo chi prescrive di più o di meno, ma anche chi prescrive terapie a costo maggiore o minore. Alcuni esempi sono sottoriportati.

Per quel che riguarda gli *antidiabetici*, l'OsMed 2011 evidenzia che, a fronte di una media nazionale di 53,3 DDD/1000 abitanti die, la Regione Abruzzo ne prescrive 61,2 e ciascuna di queste DDD supera di circa il 35% il costo medio della DDD nazionale. La Sicilia prescrive 77,3 DDD e ciascuna di tali DDD supera di circa il 30% il costo medio nazionale.

Per quel che riguarda i farmaci per l'*ipertrofia prostatica* si evidenzia che, a fronte di una media nazionale di 27,4 DDD/1000 abitanti die, la Regione Marche ne prescrive 33,9 e ciascuna di queste DDD supera di circa il 6% il costo medio nazionale delle DDD.

Per quel che riguarda gli *antibiotici*, la DDD che viene prescritta in Sicilia, che è la terza Regione per numero di prescrizioni, ha un costo superiore del 15% della media nazionale e risulta quella con costo maggiore.

## L'uso dei generici

---

**Farmaco generico o equivalente è un medicinale che essendo scaduto il brevetto viene prodotto da diverse industrie ed approvato per la commercializzazione (AIC) dalle Agenzie Regolatorie (in Italia, AIFA). Per ottenere tale autorizzazione, l'azienda che vuole commercializzarlo deve produrre una documentazione di equivalenza che a seconda del farmaco può essere solo cinetica o anche terapeutica.**

---

L'introduzione dei farmaci equivalenti (o generici), nel mercato farmaceutico mondiale è stato un fenomeno di notevole interesse, a tutt'oggi crescente, per i suoi risvolti economico-sanitari. Infatti il passaggio dalla specialità coperta da brevetto al farmaco equivalente, prodotto potenzialmente da un numero illimitato di aziende farmaceutiche, ha evidenziato un taglio della spesa pari al 40%.

La prescrizione di farmaci equivalenti rappresenta nel 2011 la metà delle dosi, passando da una copertura del 13% delle DDD/1000 abitanti die del 2002.

Fino all'inizio del 2009, all'aumento delle prescrizioni dei farmaci equivalenti non è seguito un corrispondente incremento delle dosi di farmaci "unbranded" che invece è riscontrabile dalla seconda metà del 2009, probabilmente per effetto della norma inserita nell'articolo 13 del DL 28 aprile 2009 n. 39, che regola la riduzione dei prezzi dei farmaci equivalenti.

Andando a valutare la spesa territoriale regionale dei farmaci equivalenti di classe A-SSN, la media nazionale ammonta al 32,2% della spesa netta nazionale, con un incremento rispetto al dato del 2010, che era pari al 30,4%. In questo caso non vi è una grossa differenza tra le varie aree geografiche dell'Italia, e lo stesso attiene ai dati di consumo.

Interessante, nel rapporto OsMed 2011, è l'analisi crociata fra utilizzo di farmaci equivalenti e quelli coperti da brevetto che consente una valutazione farmacoeconomica estremamente fine e da cui non si può prescindere per affrontare e sostenere i piani di rientro sanitario regionali.

Per quanto riguarda la categoria dei *farmaci antiulcera e antiacidi*, le molecole più prescritte sono lansoprazolo, pantoprazolo e omeprazolo, rappresentando il 16,37 % della spesa lorda pro capite, con un numero di DDD/1000 abitanti die pari a 70,8. Il costo per DDD dei farmaci coperti da brevetto è pari a 0,94 euro, mentre per gli equivalenti è di 0,59 euro, con un potenziale risparmio di 0,35 euro.

Gli *antidiabetici* incidono per il 9,36% sulla spesa lorda pro capite, con un numero di DDD/1000 abitanti die pari a 53,3. Il costo medio per DDD del farmaco equivalente è di 0,20 contro 1,02 di quello dei farmaci coperti da brevetto. In questo caso il risparmio sarebbe di 0,82 euro.

I farmaci per l'*ipertensione e lo scompenso cardiaco* incidono per il 46,01 % sulla spesa lorda pro capite, con un numero di DDD pari a 356,4 e un costo medio di 0,35. Anche in questo caso esiste una discreta variabilità economica tra farmaco equivalente, con un costo medio per DDD di 0,23 contro 0,65 per i farmaci con brevetto.

Per quanto attiene agli *antibiotici* essi rappresentano il 13,89 % della spesa lorda pro capite con 22 DDD/1000 abitanti die. Gli antibiotici equivalenti hanno un costo per DDD pari a 1,40 contro 3,46 di quelli coperti da brevetto. Il risparmio sarebbe in questo caso pari a 2,06 euro.

Per i farmaci per l'*osteoporosi* oltre alla estrema variabilità regionale nella prescrizione l'OsMed 2011 rivela una spesa lorda pro capite, pari a 4,64 euro con 12,2 DDD/1000 abitanti die. La spesa imputabile ai farmaci equivalenti ammonta a 1,21 euro, con 5,0 DDD, contro una spesa di 3,43 euro con 7,3 DDD per quelli coperti da brevetto.

Nell'ambito dei farmaci *antidepressivi*: nel corso del 2011 il 23,9% dei soggetti in trattamento ha ricevuto farmaci generici equivalenti. Tale percentuale risulta in aumento rispetto all'anno precedente (+0,8%). L'analisi geografica mostra un netto gradiente Sud-Nord, passando dal 16,6% del Sud, al 24,6% del Centro, fino al 28,3% del Nord. La Regione con la minore prevalenza d'uso di antidepressivi generici equivalenti è risultata la Campania (14,1%), mentre quella con la più alta quota di impiego di tali farmaci è stata la Lombardia (33,9%).

## Appropriatezza

Nel quadro generale dell'appropriatezza prescrittiva ecco quanto emerge dal rapporto OsMed:

### *Antibiotici*

Dall'analisi dei dati relativi al 2011 si evince come gli antimicrobici siano al 5° posto di spesa sanitaria nel nostro paese, con un numero di DDD/1000 abitanti die pari a

---

***Una prescrizione appropriata è quella che viene erogata all'utente giusto, nel momento giusto, nella giusta quantità, valutandone anche i potenziali eventi avversi. Nell'ambito di tale prescrizione dovrebbe anche essere prevista la possibilità della esistenza di una opzione terapeutica con identiche caratteristiche, ma ad un costo inferiore. Esistono linee guida sulla appropriatezza prescrittiva e indicatori che permettono di valutarla.***

---

23,6, che li colloca la 9° posto tra i farmaci consumati nel nostro Paese. A livello nazionale le molecole più prescritte sono i chinolonici, le associazioni di penicilline, macrolidi, e cefalosporine di III e IV generazione.

La Sicilia resta l'area geografica italiana a maggiore prescrizione di antibiotici. Le patologie per cui vengono utilizzati ci danno contezza anche dell'appropriatezza prescrittiva, rappresentandone un indicatore indiretto.

In particolare, le cefalosporine di terza generazione occupano il 3° posto in Sicilia ed il 9° in Italia.

Da un'analisi più dettagliata focalizzata sulle quattro categorie di antibiotici maggiormente utilizzate, le cefalosporine di terza generazione occupano il 1° posto in Sicilia, seguite da fluorochinoloni, associazioni penicilline, acido clavulanico e macrolidi. In Italia le prime due posizioni sono invertite rispetto al dato Siciliano.

Per le cefalosporine di III generazione, la spesa netta SSN x 1000 abitanti residenti ammonta a 3.034,06 euro in Sicilia contro 1.835,33 dell'Italia (DDD/1000 abitanti die 20,10 vs 12,31), con un consumo di farmaco generico pari a 1,17 verso 4,78 DDD/1000 abitanti die.

I fluorochinoloni sono la seconda classe di antibiotici per spesa in Sicilia. La spesa netta del SSN ammonta a 1.619,14 (x 1000 residenti/die) contro 1.198,26 dell'Italia (DDD/1000 abitanti die 13,69 vs 9,78).

Per l'associazione amoxicillina/acido clavulanico la spesa netta del SSN (per 1000 abitanti die) nella Regione Sicilia ammonta a 1.246,72 contro 1.257,77 dell'Italia (DDD/1000 abitanti die 54,68 vs 51,62).

Circa l'appropriatezza, l'uso di antibiotici in pazienti con quadri clinici a prevalente genesi virale diagnosticati dal MMG mostra una prevalenza pari al 40,1% con una diminuzione del 3,8% rispetto al 2010. Il dato di esposizione mostra, come atteso, un significativo gradiente Nord-Sud, passando dal 32,5% delle Regioni del Nord al 48,9% delle Regioni del Sud.

#### ***Farmaci per il trattamento dell'ipertensione***

Le principali linee guida concordano che la scelta della strategia terapeutica dovrebbe comprendere alcune specifiche classi di farmaci (in particolare quelli che agiscono sul sistema renina-angiotensina, SRA) nei pazienti ipertesi.

L'utilizzo di ACE inibitori e sartani, a livello nazionale è pari al 61,3% dei pazienti ipertesi. La presenza di specifiche indicazioni cliniche, accanto alla diagnosi di ipertensione, aumenta sensibilmente la proporzione di pazienti trattati, raggiungendo il 77,5% nelle malattie cardiovascolari, il 77,3% nel diabete mellito, il 76,7% nello scompenso cardiaco e il 76,0% nella malattia renale cronica. non esistono variabilità spiccate tra le varie regioni nell'utilizzo di tali farmaci in presenza delle principali comorbidità.

Il consumo di sartani sul totale dei farmaci che agiscono sul SRA è pari al 42,5% del consumo complessivo, con un aumento dello 0,9% rispetto al 2010. Questo trend si equivale anche per le comorbidità. Vi è una maggiore prescrizione nelle regioni del Sud.

#### ***Farmaci ipolipemizzanti***

Questi farmaci presentano un rapporto costo-beneficio assolutamente favorevole in prevenzione secondaria, mentre il loro utilizzo in prevenzione primaria deve essere assolutamente applicato in accordo alla nota 13 dell'AIFA, in tutti i pazienti con diabete mellito e nei pazienti portatori di dislipidemia familiare, oppure nei pazienti nei quali la presenza di fattori di rischio cardiovascolare quali fumo di sigaretta, ipertensione, ipercolesterolemia, familiarità per malattie cardiovascolari ed obesità fanno presumere un rischio moderato o elevato.

Le regioni del Centro Italia sono le maggiori proscrittrici in assenza di fattori di rischio, mentre ancora una volta Diabete mellito e malattie cardiovascolari condizionano positivamente il trend prescrittivo, anche se l'aderenza rimane al di sotto dei livelli raccomandati.

#### ***Farmaci antiaggreganti piastrinici***

Esistono diversi studi che dimostrano gli effetti benefici dell'acido acetilsalicilico (ASA) nel ridurre l'insorgenza di nuovi eventi cardiovascolari maggiori in prevenzi-

one secondaria. Viceversa, in assenza di patologie cardiovascolari pregresse, ancora oggi mancano solide evidenze scientifiche sul profilo di rischio-beneficio favorevole dell'ASA.

Dalle analisi si evince che le Regioni del Nord sono quelle che prescrivono di più in assenza di fattori di rischio, anche se il trend prescrittivo è negativo in tutta Italia. L'atteggiamento in presenza di uno o più fattori di rischio è invece pressoché sovrapponibile nelle diverse aree geografiche. La presenza di diabete mellito rappresenta inoltre un incentivo all'utilizzo di tali molecole.

#### *Farmaci per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie*

L'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) costituiscono un importante problema di sanità pubblica, la cui prevalenza è in aumento ovunque nel mondo. Si stima che l'asma interessi attualmente il 3-5% della popolazione adulta e la BPCO circa il 5% della popolazione generale. La BPCO rappresenta la quarta più importante causa di morte a livello mondiale e la causa di morte maggiormente in ascesa nei soggetti con più di 65 anni di età.

La terapia farmacologica per entrambe le patologie prevede l'utilizzo di farmaci per via inalatoria, tra i quali i beta 2 agonisti a breve (SABA) e lunga (LABA) durata d'azione, i corticosteroidi (ICS) e gli anticolinergici.

I beta 2 agonisti associati ai corticosteroidi inalatori rappresentano il farmaco di prima scelta e hanno subito nell'ultimo decennio un incremento dell'11,5%. Tali farmaci vengono raccomandati come terapia di prima scelta nell'asma moderato-grave, ma sono sconsigliati (LABA) in monoterapia.

Per la BPCO le associazioni tra beta 2 agonisti ed ICS vengono raccomandate in presenza di malattia grave ed esclusivamente allo scopo di alleviare i sintomi, migliorare la resistenza allo sforzo e ridurre le riacutizzazioni.

Nella BPCO trova sempre più indicazione l'anticolinergico a lunga durata d'azione tiotropio, anche negli stadi iniziali della malattia.

Dalle analisi del rapporto OsMed del 2011 si evince come la prescrizione di LABA nel trattamento dell'asma sia pressoché sovrapponibile in tutte le aree geografiche nazionali, con un trend di decrescita.

Per quanto riguarda il trattamento della BPCO si è avuto un trend in crescita dagli ICS al tiotropio dal Sud al Nord, ma tenendo conto che il Sud rimane l'area a minore prescrizione.

## Conclusioni

Il rapporto OsMed si presta a diversi usi. Rappresenta certamente uno strumento di analisi per la comprensione delle prescrizioni, per la gestione ed il contenimento della spesa farmaceutica, per impostare politiche di risparmio e di miglioramento dell'appropriatezza delle prescrizioni.

Essendo però le prescrizioni effettuate dai medici, c'è da chiedersi quanti di essi ne vengono messi a conoscenza e da domandarsi quanto la prescrizione, sia in termini di appropriatezza che di contenimento dei costi, potrebbe migliorare se divenisse da parte dei prescrittori uno strumento di riflessione sul proprio operato.

Compito di chi deve gestire la Sanità è di divulgarlo (implementazione?) fra le categorie dei prescrittori. E di porre, a fronte dell'ampia variabilità prescrittiva, la domanda: "Dove si cura meglio? Laddove si prescrive di più?".

## Incretine e gliptine: nuove opportunità terapeutiche e criticità

Liberata Sportiello, Annalisa Capuano, Francesco Rossi

Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia di rilevanza Regionale (Regione Campania),  
Dipartimento di Medicina Sperimentale - Sezione di Farmacologia "L. Donatelli",  
Seconda Università degli Studi di Napoli

### KEY WORDS

Incretin mimetics  
Incretin enhancers  
Type 2 diabetes  
Place in therapy  
Adverse drug reactions

### Abstract

Incretin mimetics (GLP-1 analogues) and enhancers [dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors] are two new classes of therapeutic agents for the treatment of type 2 diabetes. They are innovative drugs because of their new mechanism of action: the potentiation of incretin hormones signalling (e.g. GLP-1). Although this is the first time that drugs influence the effects of incretin hormones, they represent only a potential therapeutic innovation because pre-marketing studies did not show evidences of their major benefits over other antidiabetic drugs. In clinical studies these drugs were well-tolerated. However, due to their recent marketing approval there is not a complete knowledge on their tolerability, in particular about rare events. The most common adverse reactions (ADRs) with incretin mimetics were nausea, vomiting and diarrhoea, which generally diminish over time. Moreover, these two new categories are less associated to several specific ADRs of known treatments of type 2 diabetes (e.g. metformin and sulphonylurea derivatives), such as weight gain and hypoglycaemias. Although ADRs of incretin-based therapy are generally of mild to moderate severity, recent studies have described more severe reactions, such as hypersensitivity reactions, acute pancreatitis, renal failure, infection, and pancreatic and medullar thyroid cancer.

In February 2008, the Italian Regulatory Agency of Medicines (AIFA) started an Anti-diabetes Drugs Register, which concluded in August 2010. The aims of the Register were to define the place of these new drugs in therapy and to verify their prescribing appropriateness, effectiveness and safety. The results showed a different prescriptive approach by medical doctors, with a prevalent use in Southern Italy. Only 65% of 1116 ADRs in the Register were sent by reporters to the National Network of Pharmacovigilance. This fact represents a great limitation of the Register. Currently, new molecules are in development or in process of approval. However, further studies are required to establish the role of GLP-1 analogues and DPP-4 inhibitors in diabetes treatment, in particular as an alternative to insulin or in association with insulin therapy.

## Introduzione

Circa 350 milioni di persone nel mondo sono affette da diabete mellito di tipo 2 (DM2), patologia correlata ad un elevato rischio di mortalità, principalmente per cause cardiovascolari [1]. Un nuovo target terapeutico per il trattamento di tale patologia è rappresentato dalle incretine, ormoni prodotti a livello intestinale in seguito all'assunzione di cibo e responsabili di circa il 60% della secrezione di insulina. L'effetto incretinico è dovuto principalmente a due ormoni: il GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) e il GIP (*glucose insulinotropic polipeptide*, chiamato inizialmente anche *gastric inhibitory polipeptide*) [2]. Il GLP-1 è un peptide di 30/31 aminoacidi prodotto dalle cellule L dell'ileo e colon, mentre il GIP è un peptide di 42 aminoacidi prodotto dalle cellule K del duodeno e digiuno prossimale. Una volta rilasciati, tali ormoni stimolano il pancreas a produrre più insulina, per poi essere rapidamente (1-2 minuti) inattivati dall'enzima dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4) [3]. La DPP-4 è un aminopeptidasi di membrana ampiamente espressa in molti tessuti, come fegato, polmone, rene, intestino, linfociti

**Un nuovo target terapeutico per il trattamento del diabete è rappresentato dalle incretine, ormoni prodotti a livello intestinale in seguito all'assunzione di cibo e responsabili di circa il 60% della secrezione di insulina.**

e cellule endoteliali [4]. L'aumento dei livelli circolanti di GLP-1 aumenta, pertanto, la secrezione di insulina da parte delle cellule beta pancreatiche in risposta al glucosio, ma sopprime anche la secrezione di glucagone da parte delle cellule alfa pancreatiche, inappropriatamente elevata nel DM2. Infine, produce un rallentamento dello svuotamento gastrico, che contribuisce a normalizzare l'iperglicemia post-prandiale [5]. Le azioni del GLP-1 e GIP sono mediate da specifici recettori accoppiati a proteine G; l'inibizione del rilascio di glucagone può essere un effetto del GLP-1 diretto o indiretto mediato dal rilascio di somatostatina [6, 7]. L'attivazione dei recettori del GIP e GLP-1 sulle cellule beta porta ad un rapido incremento glucosio-dipendente dei livelli di cAMP e conseguente attivazione della protein chinasi A (PKA) con aumento del  $Ca^{2+}$  intracellulare che determina la chiusura dei canali del  $K_{ATP}$  e il rilascio di insulina dai granuli secretori [8-11].

A differenza del GIP, le azioni svolte dal GLP-1 sono preservate nei pazienti con DM2. Tuttavia, il potenziale terapeutico del GLP-1 è limitato dalla sua rapida inattivazione; infatti, dovrebbe essere somministrato in infusione continua e ciò non è idoneo al trattamento di una malattia cronica come il DM2 [12]. In tale contesto, trovano importanza i farmaci che possono mimare l'effetto incretinico, superando i limiti dello stesso GLP-1.

#### Aspetti farmacologici delle incretine e delle gliptine

Con il termine "incretine" e "gliptine" ci si riferisce a tutti quei farmaci che perseguono un effetto incretinico, cioè nel primo caso mimano (*incretin mimetics*) e nel secondo caso potenziano (*incretin enhancers*) l'azione degli ormoni incretinici naturali [2]. Complessivamente, sono tre i gruppi di farmaci approvati in Europa mediante procedura centralizzata (**Tabella 1**) che svolgono tale azione:

##### *Incretine (incretin mimetics):*

- ormoni naturali simil-GLP-1 (exendin-4 e la sua forma sintetica exenatide);
- analoghi sintetici del GLP-1 a più lunga durata d'azione (liraglutide).

##### *Gliptine (incretin enhancers):*

- inibitori dell'enzima DPP-4 (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin).

Gli incretino-mimetici, essendo strutturalmente simili al GLP-1 nativo, agiscono

**Tabella 1** Incretine e gliptine autorizzate mediante procedura centralizzata dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA)

Principio attivo	Specialità medicinale	Data di autorizzazione	
<b>Ormoni naturali simil-GLP-1</b>			
Exenatide	Byetta®	20/11/2006	
Exenatide a rilascio prolungato	Bydureon®*	17/06/2011	
<b>Analoghi sintetici del GLP-1</b>			
Liraglutide	Victoza®	30/06/2009	
<b>Inibitori del DPP-4</b>			
Sitagliptin	Januvia®	21/03/2007	
	Xelevia®	21/03/2007	
	Tesavel®	10/01/2008	
	Ristaben®*	15/03/2010	
Sitagliptin + metformina	Efficib®	16/07/2008	
	Janumet®	16/07/2008	
	Velmetia®	16/07/2008	
	Ristfor®	15/03/2010	
Vildagliptin	Galvus®	26/09/2007	
	Jalra®*	19/11/2008	
	Xiliarx®*	19/11/2008	
Vildagliptin + metformina	Eucreas®	14/11/2007	
	Icandra®	01/12/2008	
	Zomarist®*	01/12/2008	
	Saxagliptin	Onglyza®	01/10/2009
	Linagliptin	Trajenta®*	24/08/2011

\*Non in commercio in Italia. Fonte dati: EMA 2012.

come agonisti del suo stesso recettore. Il primo incretino-mimetico è stato *exen-  
din-4*, un peptide naturale isolato dalla saliva della lucertola Gila Monster (*Heloder-  
ma suspectum*), che mostra un'omologia di sequenza del 52% rispetto a quella del  
GLP-1 umano, grazie alla quale presenta un'affinità di legame per il recettore del  
GLP-1 simile a quella dello stesso ligando endogeno [13]. *Exenatide*, la forma sinte-  
tica di exendin-4, è rapidamente assorbita dopo iniezione sottocutanea, ha un'emivita  
plasmatica di 60-90 minuti, resiste all'azione della DPP-4 e si presta ad un  
regime posologico di due somministrazioni giornaliere (BID) [4]. È stata approvata di  
recente una formulazione a rilascio prolungato, che ne permette la somministrazione  
una volta a settimana (*once-weekly*) e che ha mostrato un miglior controllo glicemico  
rispetto all'exenatide BID, senza alcun aumento del rischio di ipoglicemia e con  
simile calo del peso [14].

*Liraglutide*, un analogo del GLP-1 a più lunga durata d'azione perché resistente alla  
DPP-4, presenta un'omologia di sequenza del 97% rispetto a quella del GLP-1 umano.  
Liraglutide ha un'emivita di 10-14 ore e può essere somministrato per via sottocutanea  
una sola volta al giorno, poiché la presenza nella sua struttura di un acido grasso a 16C  
legato al residuo di Lys26 permette il legame non covalente con l'albumina che ne de-  
termina un lento rilascio [4]. In un confronto diretto tra liraglutide ed exenatide, la prima  
ha mostrato una riduzione maggiore dei livelli di emoglobina glicata (HbA1c), di glucosio  
ematico, ma senza una differenza sostanziale in termini di perdita di peso [15, 16].

Gli inibitori della DPP-4 sono piccole molecole che potenziano l'azione delle incretine  
prevenendo la degradazione del GLP-1 nativo, poiché bloccano in modo reversibile  
l'enzima in questione. L'inibizione della DPP-4 di circa l'80% è mantenuta per 24  
ore, il che ne permette una singola somministrazione giornaliera. I vari inibitori della  
DPP-4 differiscono per caratteristiche farmacocinetiche [17]. *Sitagliptin* è la prima  
molecola introdotta sul mercato, con una buona biodisponibilità (87%), raggiunge la  
concentrazione plasmatica massima dopo 1-4 ore, ha un legame con le proteine pla-  
smatiche del 38% e un  $V_d$  di 198 litri. *Vildagliptin* è la seconda molecola approvata.  
A differenza del sitagliptin, che è un antagonista competitivo dell'enzima, vildagliptin  
è un substrato dell'enzima ad alta affinità [18]. L'inibizione della DPP-4 (>90%) è  
mantenuta per 8 ore con un aumento dei livelli di GLP-1 di 2-3 volte [19]. *Saxagliptin*  
è stata approvata nel 2009 e ha una biodisponibilità del 67%, un'emivita di 2,5 ore  
e una *clearance* di 230 mL/min [16]. Saxagliptin sembra mostrare una più alta sele-  
tività nei confronti della DPP-4 rispetto agli altri enzimi della stessa famiglia (DPP-8,  
DPP-9, ecc.) e una maggiore potenza *in vivo* rispetto agli altri inibitori (sitagliptin e  
vildagliptin) [3, 20]. *Linagliptin* è l'ultima molecola approvata in Europa (in fase di  
autorizzazione in Italia). Si differenzia dagli altri inibitori per una lunga emivita termi-  
nale (100 ore); tuttavia, la sua emivita di accumulo è molto più breve (circa 10 ore).  
L'eliminazione avviene principalmente attraverso le feci, solo una piccola quota (5%)  
è escreta per via urinaria [21].

Oltre ad un diverso meccanismo d'azione, le due classi di farmaci presentano altre  
sostanziali differenze (**Tabella 2**). Gli agonisti del recettore per il GLP-1 determinano  
una maggiore riduzione dei livelli di glucosio a digiuno e post-prandiali rispetto agli  
inibitori della DPP-4, con conseguente riduzione dei livelli di HbA1c maggiore per i  
primi (0,4%-1,7%) rispetto ai secondi (0,4%-1,0%) [22]. A differenza delle incretine,  
le gliptine non agiscono esclusivamente sulla via del GLP-1, ma anche incrementando  
i livelli di altri ormoni peptidici coinvolti nel controllo metabolico [18]. Gli agonisti del  
recettore del GLP-1 promuovono un maggior senso di sazietà e riducono l'assunzione  
calorica totale, con conseguente perdita di peso di 1-4 kg in diversi mesi, mentre le  
gliptine hanno un effetto neutrale sul peso [18, 23-26]. Gli incretino-mimetici inibi-  
scono, inoltre, lo svuotamento gastrico, contrariamente agli inibitori della DPP-4 che  
non hanno alcun effetto. La via di somministrazione può influire sulla *compliance* dei  
pazienti: le incretine sono, infatti, somministrate per via sottocutanea (2 volte/die per  
exenatide e una volta/die per liraglutide), mentre le gliptine sono somministrate per  
via orale anche *once-daily*.

Tali farmaci si sono dimostrati efficaci anche in monoterapia [27] ma, ad oggi, la loro  
indicazione è in terapia di associazione (singola o duplice, a seconda della molecola)  
alle terapie antidiabetiche orali quando queste ultime non hanno permesso di raggiun-

**Tabella 2** Incretine e gliptine: principali differenze

Proprietà/azioni	Analoghi del GLP-1	Inibitori della DPP-4
Via di somministrazione	Parenterale (sc)	Orale
Livelli di GLP-1	Farmacologici (>5x)	Fisiologici (2-3x)
Durata d'azione	Breve	Lunga
Selettività d'azione	Target unico (recettore del GLP-1)	Target multipli (GLP-2, NPY, SP, PACAP ed altri)
Secrezione insulinica	Stimolata	Stimolata
Secrezione del glucagone	Inibita	Inibita
Svuotamento gastrico	Inibito	Nessuno/Scarso
Peso corporeo	Diminuito	Neutrale
Appetito	Ridotto	Raramente influenzato
Ipglicemia	Sì, se in associazione alle SU	No

SU = sulfaniluree.

Modificato da:  
 Verspohl EJ et al. *Pharmacology & Therapeutics*. 2009; 124: 113-38.  
 Gallwitz B. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 1207-17.

gere un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata. Le associazioni previste sono con:

- metformina, sulfanilurea, tiazolidinedione, metformina e sulfanilurea o tiazolidinedione (*exenatide*);
- metformina, sulfanilurea, metformina e sulfanilurea o tiazolidinedione (*liraglutide*);
- metformina, sulfanilurea (quando non è possibile metformina), tiazolidinedione (*vildagliptin*);
- metformina, sulfanilurea, tiazolidinedione, insulina (con o senza metformina) (*sitagliptin*, *saxagliptin*);
- metformina, metformina e sulfanilurea (*linagliptin*).

Ad oggi, solo *sitagliptin* e *linagliptin* (quest'ultima autorizzata a livello europeo, ma non ancora in commercio in Italia) possono essere usate in monoterapia, quando il paziente è intollerante a metformina o ha problemi renali. Non è prevista, inoltre, l'associazione con altri ipoglicemizzanti come le glinidi o gli inibitori dell'alfa-glucosidasi. Gli effetti degli inibitori dell'alfa-glucosidasi sono, infatti, controversi: alcune evidenze indicano un incremento indiretto della secrezione di GLP-1, mentre altre non confermano tale effetto. Il GIP sembra sia ridotto dall'acarbiosio [18].

La prima specialità medicinale autorizzata all'immissione in commercio nel 2006 è stata Byetta®, contenente exenatide, mediante procedura centralizzata dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). In accordo con il concetto di innovazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che non si riferisce solo al meccanismo d'azione della molecola, ma anche a un suo possibile valore aggiuntivo rispetto ai farmaci già esistenti sul mercato, a fronte di un costo nettamente superiore, le incretine e le gliptine hanno costituito un'innovazione terapeutica "potenziale". Infatti, pur avendo meccanismi di azione assolutamente innovativi, tali farmaci non hanno fornito, nella fase *pre-marketing*, evidenze di efficacia superiore rispetto agli altri farmaci antidiabetici in commercio [18, 28]. A tutt'oggi la situazione è rimasta invariata e tali farmaci risultano ancora nell'ultimo elenco dei farmaci innovativi pubblicato dall'AIFA con "potenziale innovatività".

**Sulla base delle attuali conoscenze possiamo considerare le incretine come farmaci che presentano un meccanismo d'azione innovativo, in quanto mimano l'azione degli ormoni naturali, mentre le gliptine la potenziano. Hanno, inoltre, un profilo favorevole in termini di efficacia.**

### Profilo di sicurezza delle incretine e delle gliptine

Negli studi clinici, tali farmaci sono risultati sicuri e ben tollerati. Nella fase *post-marketing* sono emerse nuove informazioni sulla loro sicurezza d'uso; tuttavia, tali evidenze vanno approfondite, in particolare per quanto riguarda gli eventi rari, data la loro recente introduzione sul mercato. In molti studi, le reazioni avverse (*Adverse Drug Reaction*, ADR) più frequenti sono state nausea, vomito e diarrea, la cui entità diminuisce generalmente nel tempo [29, 30]. La nausea, che rappresenta l'evento più comune degli agonisti del GLP-1, non è stata osservata nei pazienti in trattamento con inibitori della DPP-4 [5]. Inoltre, exenatide determina una perdita di peso di circa 2 kg dopo 30 settimane, mentre sitagliptin e vildagliptin generalmente non incidono sul peso [23-26]. Uno dei principali rischi associati al trattamento con inibitori della DPP-4 sembra, inve-

ce, coinvolgere il sistema immunitario [31, 32]. La stimolazione del rilascio di insulina e l'inibizione della secrezione del glucagone da parte delle incretine e delle gliptine è glucosio-dipendente e ciò contribuisce a ridurre l'incidenza di ipoglicemia [22]. Queste nuove categorie farmacologiche presentano, quindi, un profilo di tollerabilità ben diverso dagli altri ipoglicemizzanti orali (es. metformina e sulfaniluree), poiché non sembrano correlate, o lo sono poco, ad aumento di peso e ipoglicemia [27]. Sebbene le ADR da incretine e gliptine siano generalmente di entità lieve o moderata, e soprattutto di natura gastrointestinale [33, 34], recenti studi hanno descritto diverse reazioni gravi, come reazioni di ipersensibilità [27, 35], pancreatite [36-40], danno renale [41, 42], infezioni (nasofaringiti, sinusiti, polmoniti e infezioni del tratto urinario in particolare associate agli inibitori della DPP-4) [43] e cancro al pancreas [44] e alla tiroide [2]. L'EMA ha, inoltre, sottolineato che occorre porre attenzione ai casi di patologie cardio/cerebrovascolari e di neoplasie pancreatiche/pancreatiti per quanto riguarda un uso a lungo termine delle terapie antidiabetiche [45]. La pancreatite è stata, infatti, riportata sia in associazione ad exenatide che a sitagliptin [46]. In particolare, dall'aprile 2005 alla fine del 2006, la Food and Drug Administration (FDA) ha ricevuto 30 segnalazioni di pancreatite acuta nei pazienti che avevano ricevuto un trattamento con exenatide. Successivamente sono stati segnalati altri casi di pancreatite emorragica e necrotizzante sempre in associazione a terapia con exenatide. Per tutti i pazienti vi è stata necessità di ospedalizzazione e in alcuni casi si è verificato anche il decesso [47]. Per quanto riguarda il rischio cardiovascolare, a differenza delle altre classi di farmaci antidiabetici per le quali è emerso un aumento di tale rischio, diversi studi suggeriscono che le incretine possono presentare un potenziale beneficio cardiovascolare [48].

I farmaci appartenenti alla famiglia delle incretine e gliptine sono a tutt'oggi sottoposti al monitoraggio intensivo da parte dell'AIFA, al fine di delineare meglio il loro profilo di tollerabilità e sicurezza nella normale pratica clinica [49]. La normativa italiana prevede, infatti, che gli operatori sanitari segnalino tutte le ADR (gravi e non, note e non) rilevate in seguito alla somministrazione dei farmaci sottoposti a tale monitoraggio, così come per i vaccini e i farmaci orfani, mentre solo le gravi e inattese per tutti gli altri farmaci. Il monitoraggio intensivo è molto importante per quei farmaci che sono di recente introduzione sul mercato per la scarsa conoscenza del loro profilo di sicurezza, in particolare per un uso a lungo termine.

Le segnalazioni spontanee di sospette ADR a farmaci presenti nella banca dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) a cura dell'AIFA confermano il profilo di sicurezza delle incretine e gliptine che emerge dai dati della letteratura. Alla luce di ciò è, quindi, possibile, ad oggi, ritenere che queste due nuove classi di farmaci abbiano un buon profilo di efficacia e sicurezza, anche se particolari rischi (es. pancreatite, infezione e cancro) richiedono una più attenta e accurata valutazione nel tempo.

---

*Da quanto emerge dalla letteratura e dai dati della RNF si evince che tali farmaci sono sicuri e in generale ben tollerati. Particolare attenzione e valutazione occorrono per alcuni rischi (es. pancreatite, infezione e cancro) evidenziati dalla letteratura.*

---

## **Registro dei farmaci antidiabetici dell'AIFA (aspetti regolatori)**

Alla luce dei dati di sicurezza disponibili e per meglio comprendere l'appropriatezza prescrittiva degli analoghi del GLP-1 e degli inibitori della DPP-4, l'Agenzia regolatoria italiana (AIFA) ha predisposto, nel febbraio del 2008, un Registro per farmaci antidiabetici, che si è concluso nell'agosto del 2010 [50]. Infatti, sempre più frequentemente le registrazioni dei nuovi farmaci vengono fatte dalle Agenzie Regolatorie sulla base di percorsi autorizzativi accelerati o di studi basati su indicatori di efficacia surrogati. Il monitoraggio mediante Registro offre, quindi, la possibilità di ottenere nuovi ed interessanti dati che confermino o meno le decisioni regolatorie iniziali. I Registri sono strumenti utili per il monitoraggio dell'intero processo relativo alla richiesta, alla dispensazione e all'analisi dei dati di consumo di nuovi farmaci, soprattutto se ad alto costo, ma anche per determinare fattori che condizionano la variabilità prescrittiva nel territorio (strategie di mercato, ecc.).

Il Registro dei farmaci antidiabetici si è posto come principale finalità quella di definire il *place in therapy* di queste nuove terapie e di verificare prospetticamente la loro *effectiveness* e sicurezza. Tale Registro è stato attivato inizialmente per i principi attivi exenatide e sitagliptin e, in seguito all'approvazione in commercio, sono stati inseriti anche vildagliptin da sola e in associazione con metformina e, infine, l'associazione sitagliptin e metformina.

**Lo scopo del Registro dei Farmaci Antidiabetici è stato quello di definire il place in therapy della nuova terapia con incretine e gliptine e di verificare prospetticamente la loro effectiveness e sicurezza.**

### Risultati del Registro

Come descritto nel rapporto finale prodotto dall'AIFA [50], nel periodo considerato (2008-2010), tutti i pazienti che hanno cominciato, su prescrizione di strutture diabetologiche pubbliche o convenzionate, un trattamento con questi farmaci sono stati registrati in un apposito *database* con emissione di un Piano Terapeutico (PT). Ad ogni rinnovo del PT, i dati sono stati aggiornati in merito al compenso metabolico, all'eventuale insorgenza di eventi avversi (in particolare ipoglicemia) e alla motivazione nel caso di interruzione del trattamento. Ad oggi, sono presenti nel monitoraggio i farmaci contenenti liraglutide (Victoza®) e saxagliptin (Onglyza®).

Sono stati registrati, nel periodo febbraio 2008-agosto 2010, 81.475 pazienti con emissione di un PT presso 1.278 Centri dei 1.682 autorizzati in Italia [50]. La prescrizione è stata prevalentemente a carico delle strutture ospedaliere (61,8%) piuttosto che convenzionate o territoriali (38,2%). Il numero di PT emessi in rapporto alla popolazione residente per ciascuna regione ha evidenziato soprattutto un diverso approccio prescrittivo con un maggiore consumo di incretine e gliptine nelle regioni del sud. I pazienti di sesso maschile hanno rappresentato il 51,8% del totale del campione, ma con una maggiore prescrizione di exenatide nei soggetti di sesso femminile, dove maggiore è la prevalenza di obesità. L'età media dei pazienti registrati era di 61 anni. Il valore di indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI) dei pazienti in trattamento è risultato per tutti i principi attivi (exenatide, sitagliptin, vildagliptin) di circa due unità superiore nelle femmine rispetto ai maschi e con una differenza di oltre 5 punti tra i pazienti in trattamento con exenatide e quelli in trattamento con sitagliptin e vildagliptin. Per quanto riguarda il compenso glicemico, i valori di HbA1c erano superiori di circa 0,5 unità nei pazienti in terapia con exenatide rispetto a quelli in terapia con sitagliptin e vildagliptin.

Tra le cause di interruzione del trattamento, quella principale è risultata il fallimento terapeutico per tutti e tre i principi attivi. Exenatide ha avuto una percentuale più alta di interruzioni sia per scarsa *compliance* alla terapia, probabilmente perché viene somministrata per via iniettiva piuttosto che per via orale come nel caso degli inibitori della DPP-4, sia per insorgenza di sospette ADR. Il passaggio ad una nuova terapia è stato effettuato, invece, maggiormente per vildagliptin e sitagliptin che per exenatide. Per tutti e tre i principi attivi, il rischio di interruzione del trattamento era minore nei pazienti di sesso maschile e in trattamento terapeutico da un tempo maggiore, ma tale rischio era più alto nei pazienti affetti da malattia diabetica da più lungo tempo. Per exenatide, l'associazione con le sulfaniluree aumentava il rischio di interruzione per fallimento terapeutico e per ADR.

Nonostante gli interventi intrapresi, l'incompletezza delle schede di follow-up è stata uno dei punti deboli del Registro, con un'adesione al follow-up a 24 mesi leggermente maggiore per exenatide rispetto a sitagliptin e vildagliptin.

Dall'analisi dei dati sono emersi, inoltre, 2.239 (2,7%) casi *off-label*, cioè casi in cui le incretine sono state assunte in associazione a farmaci antidiabetici (glinidi o inibitori dell'alfa-glucosidasi) non previsti nelle indicazioni d'uso autorizzate. L'associazione inappropriata più frequente ha riguardato le glinidi con exenatide o sitagliptin.

La registrazione delle ADR è stata un altro punto dolente del Registro. Infatti, così come per i follow-up, anche la segnalazione delle ADR è stata incompleta, nonostante sia stata facilitata dalla possibilità offerta dalla scheda *on-line*. Per queste ADR è stata richiesta ai centri la compilazione della scheda, con loro scarsa risposta. Nel Registro sono state riportate 1116 ADR totali. Nella quasi totalità dei casi (>90%), le ADR sono state non gravi. In molti casi, in seguito all'insorgenza dell'ADR si è deciso per la sospensione del farmaco, con miglioramento o totale remissione della reazione (circa l'80% dei casi segnalati) [50]. Solo il 65% delle 1 116 ADR riportate nel Registro è stato segnalato alla RNF dell'AIFA.

**I dati del Registro hanno mostrato un diverso approccio prescrittivo con un maggiore consumo di incretine e gliptine nelle regioni del sud. Punti deboli del Registro sono stati l'incompletezza delle schede di follow-up e la scarsa segnalazione delle ADR.**

### Nuove incretine e gliptine in corso di sviluppo o in via di approvazione

Nuove molecole sono attualmente in sviluppo o in via di approvazione.

*Lixisenatide* è un nuovo agonista potente e selettivo del recettore del GLP-1, la cui struttura è basata su quella di exendin-4 (exenatide), modificata all'estremità C-ter-

minale con sei residui di Lys, in grado di resistere alla degradazione fisiologica della DPP-4. Ha un'emivita di 2-4 ore per cui è classificato come un *short-acting agonist*. Grazie alla sua alta affinità di legame per il recettore del GLP-1 e agli effetti osservati sul rallentamento gastrico, che perdurano nelle 24 ore, è somministrata una sola volta/die (*once-daily*). *In vitro*, lixisenatide lega il recettore del GLP-1 umano con un'affinità 4 volte maggiore rispetto al GLP-1 nativo [51]. Il miglioramento della secrezione di insulina dopo assunzione di lixisenatide si verifica in maniera glucosio-dipendente. Il profilo farmacologico pre-clinico di lixisenatide suggerisce azioni che sono molto importanti per il mantenimento a lungo termine dell'omeostasi del glucosio. Lixisenatide protegge le cellule Ins-1 (una linea di beta-cellule murine) dall'apoptosi sia indotta dai lipidi che dalle citochine. Previene anche la deplezione di insulina indotta da lipotosicità nell'uomo e preserva la produzione di insulina e la conservazione e la funzione beta-cellulare del pancreas *in vitro*. In studi pre-clinici lixisenatide ha mostrato di ridurre in modo significativo lo sviluppo di infarto del miocardio rispetto al controllo. Sia in modelli animali che, in particolare, nell'uomo lixisenatide ha mostrato di ritardare lo svuotamento gastrico e di ridurre l'assunzione di cibo [52]. Il programma GetGoal, iniziato nel 2008, coinvolge ben 12 studi clinici di fase III in cui sono stati arruolati più di 4.500 pazienti affetti da DM2 trattati con lixisenatide, sia in monoterapia che con vari antidiabetici orali (metformina, sulfanilurea o pioglitazone) o in combinazione con insulina basale. Se i risultati promettenti di uno di questi studi clinici [53] dovessero essere confermati anche negli altri studi del programma, lixisenatide (Lyxumia®) potrebbe essere approvata in associazione all'insulina glargine (Lantus®).

*Taspoglutide* è un agonista del recettore del GLP-1 con un'omologia di sequenza del 93% con quella del GLP-1 umano, completamente resistente alla degradazione della DPP-4 [54]. Il programma T-emerge riguardante 5 studi clinici di fase III della durata di 24 mesi è stato condotto su circa 6.000 pazienti in cui taspoglutide è stato confrontato con placebo in pazienti naïve (T-emerge 1), in trattamento con metformina e pioglitazone (T-emerge 3) e in trattamento con metformina in pazienti obesi (T-emerge 7); con exenatide BID in pazienti in trattamento con metformina +/- tiazolidinedione (T-emerge 2); con insulina glargine (T-emerge 5) o con pioglitazone (T-emerge 6) in pazienti in trattamento con metformina e sulfaniluree; infine, con sitagliptin e placebo in pazienti trattati con metformina [55]. Tuttavia, nonostante i risultati promettenti di tali studi, la casa farmaceutica ha deciso di interrompere le sperimentazioni cliniche a causa dell'elevata incidenza di reazioni da ipersensibilità al farmaco rispetto all'atteso. *Albiglutide* (Syncria®, non ancora approvato in Europa) è un agonista del recettore del GLP-1, costituito da due copie della sequenza di 30 aminoacidi del GLP-1 umano legate all'albumina e resistente alla DPP-4. Ha un'emivita di 6-8 giorni, che ne potrebbe permettere la somministrazione una volta a settimana (*long-acting agonist*). Albiglutide è stata inserita nel programma HARMONY di studi clinici di fase III su più di 4000 pazienti in monoterapia e in associazione con metformina, metformina e glitazone o sulfanilurea. Tali studi prevedono un confronto con gli inibitori della DPP-4, un glitazone, una sulfanilurea, liraglutide e insulina [56].

*Alogliptin* è un inibitore della DPP-4, recentemente approvato in Giappone (Nesina®) e in fase III di sperimentazione in Europa. È molto selettivo (>10.000 volte) e potente nei confronti della DPP-4 rispetto alla DPP-8 e DPP-9. È ben assorbito per via orale e ha un basso legame con le proteine plasmatiche. È la prima molecola della classe che è stata approvata in combinazione agli inibitori dell'alfa-glucosidasi, oltre che ai tiazolidinedioni. Studi clinici dimostrano la scarsa influenza sull'aumento di peso e il buon profilo di tollerabilità [57].

---

**Nuove molecole della categoria delle incretine e gliptine sono attualmente in sviluppo o in via di approvazione.**

---

## Conclusioni

In accordo con quanto riportato in letteratura e a conferma dei trials clinici pre-registrativi, queste nuove categorie farmacologiche, incretine e gliptine, dimostrano anche nella pratica clinica un buon profilo di efficacia e sicurezza, con miglioramento del controllo glicemico, effetti favorevoli sul peso (riduzione per le incretine o effetto neutro per le gliptine) e sul rischio cardiovascolare (in particolare per le incretine) e basso rischio di ipoglicemia. Tuttavia, l'alto costo di queste terapie potrebbe rappresentare un limite importante per il loro utilizzo come prima scelta terapeutica. Vi è,

inoltre, la necessità di definire in modo più accurato le caratteristiche fenotipiche dei pazienti cui indirizzarne maggiormente l'uso. Ad ogni modo, i risultati degli studi clinici a lungo termine attualmente in corso stabiliranno il ruolo degli analoghi del GLP-1 e degli inibitori della DPP-4 nel trattamento del diabete, che è ancora ampiamente dibattuto. Le linee guida del NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) ne suggeriscono l'uso anche come alternativa all'insulina e in caso di grave obesità ( $BMI > 35 \text{ kg/m}^2$ ). Il trattamento con gli agonisti del recettore del GLP-1 potrebbe risultare vantaggioso rispetto al trattamento insulinico sia per una migliore *compliance* (minor numero di iniezioni e quindi un minor rischio di ipoglicemia) sia per gli effetti sul peso corporeo. È, infatti, ben descritto l'aumento ponderale determinato dall'utilizzo dell'insulina. Le incretine non richiedono, inoltre, il monitoraggio delle concentrazioni ematiche del glucosio. Infine, è prevista nelle indicazioni d'uso autorizzate dall'EMA (ma non dall'AIFA) di sitagliptin e saxagliptin anche l'associazione con insulina. Anche un nuovo analogo del GLP-1 in via di approvazione (lixisenatide) prevede nell'indicazione d'uso l'associazione con insulina basale. Il rationale d'uso è principalmente basato sull'azione complementare e potenzialmente sinergica dei due farmaci ovvero il pronunciato effetto di lixisenatide sui livelli di glucosio post-prandiale e dell'insulina sui livelli di glucosio a digiuno. Ancora, lixisenatide determina una riduzione del peso, che controbilancia l'aumento indotto dall'insulina. L'associazione ha dimostrato, peraltro, in studi *in vitro*, un'azione protettiva sulle cellule beta pancreatiche, suggerendo che la loro combinazione potrebbe rappresentare una nuova opzione terapeutica al fine di preservare la massa beta-cellulare nei pazienti con DM2 e di rallentare potenzialmente la progressione della malattia e le complicanze ad essa associate [58].

Tali farmaci sono stati sottoposti a monitoraggio tramite Registro AIFA. Uno dei principali limiti di tale Registro, rappresentato dalla disparità tra le segnalazioni di ADR riportate nel Registro e quelle riportate nella RNF dell'AIFA, è stato dovuto al mancato invio della scheda di segnalazione da parte dell'operatore sanitario al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura di appartenenza, che è incaricato dell'inserimento della scheda in Rete. Questa omissione può determinare un'errata valutazione del profilo di sicurezza di tali farmaci, poiché solo le segnalazioni inserite in Rete possono essere esaminate dalle agenzie regolatorie al fine di generare eventuali segnali d'allarme o a confermare il loro rapporto rischio/beneficio sia a livello nazionale che a livello europeo.

Alla luce di quanto emerso dall'analisi dei dati della letteratura, del Registro e della RNF, sarebbe importante condurre studi *ad hoc*, per meglio comprendere il reale "place in therapy" di tali categorie farmacologiche nei pazienti affetti da DM2 e, in particolare, alla luce delle ultime evidenze, la possibilità di ritardare l'inizio della terapia insulinica o di associarli a terapia insulinica.

**Sarebbe importante condurre studi ad hoc al fine di comprendere il reale "place in therapy" di tali categorie farmacologiche nei pazienti affetti da DM2.**

## Bibliografia

- [1] World Health Organization. Diabetes. 2012. Disponibile al sito: <http://www.who.int/diabetes/en/index.html>. Ultimo accesso il 4 maggio 2012.
- [2] Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, et al. Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits. *Diabetes Care*, 2010; 33: 428-33.
- [3] Neumiller JJ. Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *J Am Pharm Assoc*, (2003) 2009; 49 (Suppl. 1): S16-29. Review.
- [4] Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696-705. Review.
- [5] Gallwitz B. The evolving place of incretin-based therapies in type 2 diabetes. *Pediatr Nephrol*, 2010; 25: 1207-17.
- [6] Sinclair EM, Drucker DJ. Proglucagon-derived peptides: mechanisms of action and therapeutic potential. *Physiology (Bethesda)*, 2005; 20: 357-65.
- [7] Leon DD, Crutchlow MF, Ham JY et al. Role of glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006; 38: 845-59.
- [8] Holz GG. Epac: a new cAMP-binding protein in support of glucagonlike peptide-1 receptor-mediated signal transduction in the pancreatic beta-cell. *Diabetes*, 2004; 53: 5-13.
- [9] Holz GG, Kang G, Harbeck M et al. Cell physiology of cAMP sensor Epac. *J Physiol*, 2006; 577: 5-15.
- [10] Kashima Y, Miki T, Shibasaki T et al. Critical role of cAMP-GEFII-Rim2 complex in incretin-potentiated insulin secretion. *J Biol Chem*, 2001; 276: 46046-53.
- [11] Wang X, Zhou J, Doyle ME et al. Glucagon-like peptide-1 causes pancreatic duodenal homeobox-1 protein translocation from the cytoplasm to the nucleus of pancreatic beta-cells by a cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A-dependent mechanism. *Endocrinology*, 2001; 142: 1820-7.

- [12] Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2003; 26: 2929-40.
- [13] Bosi E, Davalli A, Monti L et al. GLP-1 e incretino-mimetici: una nuova classe di farmaci per il trattamento del diabete di tipo 2. *GIDM Editoriale*, 2005; 25: 113-6.
- [14] Drucker DJ, Buse JB, Taylor K et al; DURATION-1 Study Group. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet*, 2008; 372: 1240-50.
- [15] Buse JB, Rosenstock J, Sesti G et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*, 2009; 374: 39-47.
- [16] Buse JB, Sesti G, Schmidt WE et al. Switching to once-daily liraglutide from twice-daily exenatide further improves glycemic control in patients with type 2 diabetes using oral agents. *Diabetes Care*, 2010; 33: 1300-3.
- [17] Scheen AJ. A review of gliptins in 2011. *Expert Opin Pharmacother*, 2012; 13: 81-99.
- [18] Verspohl EJ. Novel therapeutics for type 2 diabetes: incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Pharmacol Ther*, 2009; 124: 113-38. Review.
- [19] He YL, Ito H, Yamaguchi M et al. Effects of meal timing relative to dosing on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin in Japanese patients with Type 2 diabetes. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2012; 50: 237-47.
- [20] Kania DS, Gonzalvo JD, Weber ZA. Saxagliptin: a clinical review in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*, 2011; 33: 1005-22.
- [21] Scherthaner G, Barnett AH, Emser A et al. Safety and tolerability of linagliptin: a pooled analysis of data from randomized controlled trials in 3572 patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*, 2012; 14: 470-8.
- [22] Morales J. The pharmacologic basis for clinical differences among GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Postgrad Med* 2011; 123:189-201. Erratum in: *Postgrad Med*, 2012; 124: 177-8.
- [23] Zander M, Madsbad S, Madsen JL et al. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet*, 2002; 359: 824-30.
- [24] Åhren B, Gomis R, Standl E et al. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004; 27: 2874-80.
- [25] Scott R, Herman G, Zhao P et al. Twelve-week efficacy and tolerability of MK-0431, a dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor, in the treatment of type 2 diabetes (T2D). *Diabetes*, 2005; 54: 10-11 (Abstr 41-OR).
- [26] Hanefeld M, Herman G, Mickel C et al. Effect of MK-0431, a dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor, on glycemic control after 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2005; 48 (Abstr #791).
- [27] Buse JB, Rosenstock J, Sesti G et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*, 2009; 374: 39-47.
- [28] Italian Medicines Agency (AIFA). Criteri per l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci (document approved from CTS on 2007 May 10) Disponibile al sito: [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/documento\\_integrale.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/documento_integrale.pdf). Ultimo accesso il 15 maggio 2012.
- [29] European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR) for Byetta. Disponibile al sito: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000698/WC500051840.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000698/WC500051840.pdf). Ultimo accesso il 15 maggio 2012.
- [30] Italian Medicines Agency (AIFA). Updated list of innovative drugs (23/12/2010). Disponibile al sito: [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/elenco\\_innovativi\\_23\\_12\\_10.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/elenco_innovativi_23_12_10.pdf). Ultimo accesso il 15 maggio 2012.
- [31] Ansorge S, Bank U, Heimburg A et al. Recent insights into the role of dipeptidyl aminopeptidase IV (DPIV) and aminopeptidase N (APN) families in immune functions. *Clin Chem Lab Med*, 2009; 47: 253-61.
- [32] Thompson MA, Ohnuma K, Abe M et al. CD26/dipeptidyl peptidase IV as a novel therapeutic target for cancer and immune disorders. *Mini Rev Med Chem*. 2007; 7: 253-73.
- [33] Unger J. Clinical efficacy of GLP-1 agonists and their place in the diabetes treatment algorithm. *J Am Osteopath Assoc*, 2011; 111(2 Suppl. 1): eS2-9.
- [34] Mikhail N. Incretin mimetics and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in clinical trials for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs*, 2008; 17: 845-53.
- [35] Desai S, Brinker A, Swann J et al. Sitagliptin-associated drug allergy: review of spontaneous adverse event reports. *Arch Intern Med*, 2010; 170(13): 1169-71.
- [36] Olansky L. Do incretin-based therapies cause acute pancreatitis? *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4): 228-9.
- [37] N.N. Food and Drug Administration Information for Healthcare Professionals Exenatide (marketed as Byetta). Disponibile al sito: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124712.htm>. Ultimo accesso il 15 maggio 2012.
- [38] Denker PS, Dimarco PE. Exenatide (exendin-4)-induced pancreatitis: a case report. *Diabetes Care*, 2006; 29: 471.
- [39] Tripathy NR, Basha S, Jain R et al. Exenatide and acute pancreatitis. *J Assoc Physicians India*, 2008; 56: 987-8.
- [40] Cure P, Pileggi A, Alejandro R. Exenatide and rare adverse events. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1969-70.
- [41] López-Ruiz A, del Peso-Gilsanz C, Meoro-Avilés A et al. Acute renal failure when exenatide is co-administered with diuretics and angiotensin II blockers. *Pharm World Sci*, 2010; 32: 559-61.
- [42] Food and Drug Administration (FDA). Byetta (exenatide) - Renal Failure. Disponibile al sito: <http://www.fda.gov/safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm188703.htm>. Ultimo accesso il 15 maggio 2012.
- [43] Willemen MJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, et al. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the reporting of infections: a disproportionality analysis in the World Health Organization VigiBase. *Diabetes Care*, 2011; 34: 369-74.
- [44] Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, Pancreatic, and Thyroid Cancer With Glucagon-Like Peptide-1-Based Therapies. *Gastroenterology* 2011 Feb 18 [Epub ahead of print].
- [45] European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency 2011 Priorities for Drug Safety Research. Anti diabetic drugs: Cardio/cerebrovascular adverse effect and pancreatitis/ pancreatic cancer. Disponibile al sito: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2010/07/WC500094264.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/07/WC500094264.pdf). Ultimo accesso il 28 maggio 2012.
- [46] European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency 2011 Priorities for Drug Safety Research. Anti diabetic drugs: Cardio/cerebrovascular adverse effect and pancreatitis/ pancreatic cancer. Disponibile al sito: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2010/07/WC500094264.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/07/WC500094264.pdf). Ultimo accesso il 15 maggio 2012.
- [47] MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Byetta (exenatide); Audience: Endocrinologists, other healthcare professionals, consumers. Disponibile al sito: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm079781.htm>. Ultimo accesso il 15 maggio 2012.
- [48] Jose T, Inzucchi SE. Cardiovascular effects of the DPP-4 inhibitors. *Diab Vasc Dis Res* 2012; 9(2): 109-16.

- [49] Decreto Legislativo 8 aprile 2003, n. 95 "Attuazione della direttiva 2000/38/CE relativa alle specialità medicinali" pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 101 del 3 maggio 2003. Disponibile al sito: <http://www.camera.it/parlam/leggi/deleghe/testi/03095dl.htm>. Ultimo accesso il 15 maggio 2012.
- [50] Italian Medicines Agency (AIFA). Rapporto farmaci incretino-mimetici e DPP-4 inibitori (25/01/2011). Disponibile al sito: <http://antidiabetici.agenziafarmaco.it/incretine.pdf>. Ultimo accesso il 15 maggio 2012.
- [51] Christensen M, Knop FK, Holst JJ et al. Lixisenatide, a novel GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *IDrugs*, 2009; 12: 503-13.
- [52] Werner U, Haschke G, Herling AW et al. Pharmacological profile of lixisenatide: A new GLP-1 receptor agonist ]for the treatment of type 2 diabetes. *Regul Pept*, 2010; 164: 58-64.
- [53] Fonseca VA, Alvarado-Ruiz R, Raccach D et al. Efficacy and Safety of the Once-Daily GLP-1 Receptor Agonist Lixisenatide in Monotherapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono). *Diabetes Care* 2012 Mar 19. [Epub ahead of print].
- [54] Sebokova E, Christ AD, Wang H et al. Taspoglutide, an analog of human glucagon-like peptide-1 with enhanced stability and in vivo potency. *Endocrinology*, 2010; 151: 2474-82.
- [55] Madsbad S, Kielgast U, Asmar M et al. An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists--available efficacy and safety data and perspectives for the future. *Diabetes Obes Metab*, 2011; 13: 394-407.
- [56] Rosenstock J, Reusch J, Bush M et al. Potential of albiglutide, a long-acting GLP-1 receptor agonist, in type 2 diabetes: a randomized controlled trial exploring weekly, biweekly, and monthly dosing. *Diabetes Care*, 2009; 32: 1880-6.
- [57] Agrawal R. Novel Serine Protease Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor: Alogliptin. *Mini Rev Med Chem*, 2012 Apr 17. [Epub ahead of print].
- [58] Barnett AH. Lixisenatide: evidence for its potential use in the treatment of type 2 diabetes. *Core Evid*, 2011; 6: 67-79.

# La prescrizione di antibiotici in regione Campania negli anni 2002-2011

Daria Putignano, Simona Cammarota, Anna Citarella, Enrica Menditto

CIRFF, Facoltà di Farmacia, Università di Napoli "Federico II"

## KEY WORDS

Antimicrobials  
Pharmacoutilization  
Drug expenditure  
Appropriate prescription

## Abstract

**Background** For several years Campania region has been showing the highest number of prescribed DDD and the highest expenditure of all the Italian regions. This study aims to analyze the utilization of antibiotic drugs in the Campania region, focusing on intra-regional variability.

**Methods** We collected from an administrative database all prescriptions for antibiotic drugs for the years 2002-2011, classified according to their therapeutic role using Anatomic Therapeutic Chemical (ATC) classification. Drugs consumption were quantified using Defined Daily Dose (DDD) system and trends have been calculated using Compound Average Grow Rate (CAGR). The drug expenditure was expressed in euro.

**Results** In 2011 antimicrobial for systemic use (ATC: J01) was the third therapeutic group in terms of drug expenditure in Campania region (9,5% of total drug expenditure). The consumption was 28.4 DDD/1000 inhabitants/die. Therapeutic group consumption trends showed a reduction in cephalosporins and macrolides (CAGR 11/02 -4.1%, -1.0% respectively) as well as an increased consumption of quinolones (CAGR 11/02 2.0%). Penicillins, cephalosporins, carbapenems and monobactams were the most prescribed antibiotic classes in all age groups.

**Conclusions** The present work shows a reduction in the consumption and expenditure for antibiotic drugs in Campania region, although above the national average yet. Further studies are needed to assess the effects of appropriateness policies recently established by regional authorities.

## Introduzione

*Le conseguenze di un uso non appropriato dei farmaci possono essere rilevanti da un punto di vista clinico e sociale.*

L'uso massiccio in terapia degli agenti antibatterici ha progressivamente favorito lo sviluppo di popolazioni batteriche caratterizzate da una insensibilità sempre più marcata nei confronti degli antibiotici, limitando severamente le possibilità di terapia di molte infezioni pericolose per la vita.

Le conseguenze cliniche e sociali di un uso non appropriato di antibiotici sono molteplici. Per il paziente può essere la causa di effetti collaterali altrimenti evitabili, superinfezioni, aggravati economici per inefficacia terapeutica, guarigioni ritardate, dipendenza non necessaria dall'assistenza medica. Per il sistema sanitario, l'utilizzo inappropriato di tali farmaci e la conseguente diffusione di microrganismi resistenti [1], si associano ad un aumento dei costi e a una diminuita capacità di trattare efficacemente le infezioni. Pertanto, il sovra-utilizzo di antibiotici affianca, ai rischi per la salute, un eccesso di spesa per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) [2].

Il fenomeno dell'antibiotico resistenza ha raggiunto proporzioni tali da indurre lo *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) [3, 4] a chiedere a ciascun Paese di realizzare una serie di iniziative comunicative rivolte alla popolazione generale. In questa ottica, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e l'Istituto Superiore di Sanità, con il patrocinio del Ministero della Salute, hanno realizzato una campagna di comunicazione istituzionale al fine di favorire un impiego appropriato degli antibiotici, informando i cittadini sull'importanza di ricorrere a tale classe di farmaci solo quando realmente necessario e di non interrompere la terapia prima del termine indicato dal medico [5].

Corrispondenza: Daria Putignano, CIRFF, Facoltà di Farmacia, Università di Napoli "Federico II", e-mail: daria.putignano@gmail.com

La Medicina Generale rende conto di circa l'80-90% dell'utilizzo di antibiotici in terapia e costituisce pertanto uno dei principali target di tutte le attività di monitoraggio d'uso degli antibiotici.

L'Italia rappresenta uno dei paesi europei con i più elevati livelli di consumo di antibiotici. Dal 2002 al 2011 la prescrizione territoriale complessiva di antibiotici, in Italia, risulta abbastanza stabile, come suggerito dai dati di consumo pubblicati dall'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali (OSMED) [6]. L'analisi per sesso ed età nella popolazione a disposizione dell'OSMED, evidenzia un maggior consumo nelle fasce d'età estreme con un livello più elevato nei primi quattro anni di vita e dopo i 55 anni. Si rileva, inoltre, un'ampia variabilità regionale [8-10]. La Regione con il più elevato numero di DDD prescritte e più elevata spesa è la Campania (33,5 DDD/1000 abitanti die; 27,7 euro pro capite) [10]. Pochi sono i dati disponibili relativamente alla variabilità prescrittiva intra-regionale [11] di antibiotici.

## Obiettivo

Il presente lavoro si propone di valutare, nel dettaglio, l'uso degli antibiotici nelle Aziende Sanitarie Locali (AA.SS.LL) della Regione Campania, attraverso l'analisi dei dati di prescrizione farmaceutica convenzionata per il periodo 2002-2010. È stata condotta un'analisi farmacoepidemiologica dettagliata volta a:

- descrivere l'andamento della spesa e del consumo degli antibiotici con riferimento alla variabilità tra le singole AA.SS.LL della Regione Campania;
- individuare le classi di antibiotici più prescritte;
- caratterizzare il pattern di utilizzatori evidenziando eventuali differenze esistenti in termini di classi di antibiotici usati in funzione dell'età e sesso.

## Materiali e Metodi

Studio descrittivo retrospettivo realizzato presso il Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (C.I.R.F.F.) della Facoltà di Farmacia dell'Università Federico II di Napoli.

I dati di spesa e consumo sono stati analizzati a partire dal 1 gennaio 2002 al 31 dicembre 2010.

## Fonte dei dati

Nel presente lavoro sono stati analizzati i dati di prescrizione farmaceutica territoriale convenzionata relativi alle AA.SS.LL campane. A partire dal 2005 è stato generato un database attraverso l'acquisizione dei dati provenienti dalle ricette spedite a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) dalle farmacie territoriali alle AA.SS.LL. e inviate al C.I.R.F.F. tramite il Settore Farmaceutico Regionale.

Sono oggetto di rilevazione, quindi, tutti i farmaci erogati dalle farmacie, sia private che pubbliche, che dispensano ai residenti della Regione Campania, su presentazione di ricetta medica, nei limiti delle prestazioni erogabili dal SSN. Sono, pertanto, esclusi dal flusso i dati relativi ai farmaci di classe C, nonché i farmaci di classe A acquistati direttamente dai cittadini e i farmaci in duplice via di distribuzione (distribuzione diretta e per conto).

Tale archivio contiene le seguenti informazioni:

- codice sanitario individuale del paziente;
- codice del medico proscrittore;
- codice AIC del farmaco acquistato;
- numero delle confezioni prescritte;
- data di spedizione e compilazione della prescrizione.

I dati personali sono criptati, garantendo l'anonimato della banca dati in rigoroso rispetto della normativa italiana sulla privacy (D.Lgs n. 196 del 30 giugno 2003).

Attraverso il *linkage* con la banca dati del farmaco e delle DDD, fornite rispettivamente da Farmadati e DURG-Italia, il database è stato arricchito con la denominazione e codice ATC del farmaco, con il numero delle unità per confezione e relativo dosaggio, e con il numero di DDD per confezione.

Per le analisi di trend di spesa e consumo nel periodo 2002-2011, sono stati utilizzati il flusso dati dell'IMS Health La banca dati contiene informazioni relative ai farmaci

---

*È stato realizzato uno studio descrittivo retrospettivo in cui sono stati analizzati i dati di prescrizione farmaceutica territoriale convenzionata relativi alle AA.SS.LL campane.*

---

spediti (*sell-out*) in Regione Campania in regime di farmaceutica convenzionata a partire dall'anno 2002.

I dati demografici utilizzati come denominatori di spesa e consumo, provengono dal sito internet dell'ISTAT. Per effettuare l'analisi di variabilità prescrittiva tra le varie AA.SS.LL., i valori utilizzati, sono stati pesati al fine di minimizzare le differenze presenti in termini di distribuzione per età e sesso. È stato utilizzato, a tale scopo, il sistema di pesi predisposto dal Dipartimento di Programmazione del Ministero della Salute per la ripartizione della quota capitaria del Fondo Sanitario Nazionale.

### Indicatori di spesa e consumo

I dati di consumo sono stati raccolti per la classe J01 del sistema di classificazione ATC (Classificazione Anatomica Terapeutica) ed espressi in termini di DDD (*Daily Defined Dose*).

I dati di consumo sono stati espressi in DDD/1000 abitanti die, quale stima della proporzione di popolazione giornalmente esposta al farmaco.

I dati di spesa sono stati espressi utilizzando la spesa lorda, data dalla somma delle quantità di farmaco vendute moltiplicate per il prezzo al pubblico, al netto della quota di compartecipazione dell'assistito e al lordo dello sconto delle farmacie praticato all'SSN, e la spesa procapite pesata, calcolata come spesa totale di farmaco divisa per la popolazione pesata.

Ulteriori indicatori utilizzati al fine di condurre l'analisi dei pattern prescrittivi sono: costo medio/DDD (rapporto tra la spesa totale e il numero complessivo di dosi consumate), indice medio di variazione annua o compound annual growth rate (calcolato attraverso la radice n-esima del tasso percentuale complessivo), quartili e z-score.

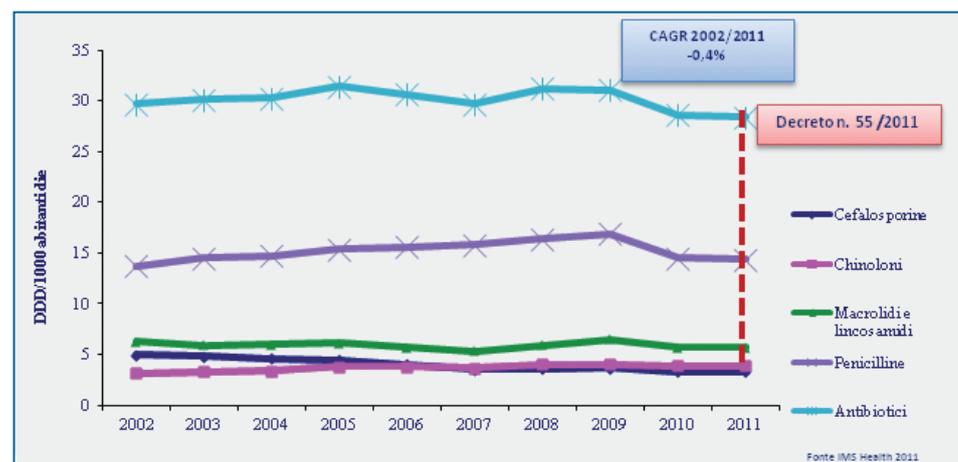
Quest'ultimo è stato applicato come normalizzazione degli indicatori DDD/1000 abitanti die e costo medio/DDD attorno a una media uguale a zero, esprimendo le componenti in termini di numero di deviazioni standard.

## Risultati

**In Campania gli antimicrobici per uso sistemico si confermano il terzo gruppo terapeutico in termini di spesa lorda a carico del SSN nell'anno 2011.**

In Campania gli antimicrobici per uso sistemico (J01) si confermano il terzo gruppo terapeutico in termini di spesa lorda a carico del SSN nell'anno 2011 (circa 105 milioni di euro), con una spesa procapite pari a 18,1 euro, in calo rispetto al 2010 (-5,9%). Analizzando il trend di prescrizioni dal 2002 al 2011, si osserva che nell'ultimo anno il consumo di questi farmaci continua a registrare un decremento rispetto agli anni precedenti raggiungendo un valore di 28,4 DDD/1000 abitanti die (**Figura 1**). Per quanto riguarda l'analisi 2002-2011 per singolo gruppo terapeutico, è evidente una diminuzione delle dosi dispensate per cefalosporine e macrolidi (rispettivamente CAGR 11/02 -4,1%; -1,0%), mentre la prescrizione di chinoloni risulta in crescita (CAGR 11/02 +2,0%) (**Tabella 1**). L'antibiotico più prescritto risulta l'associazione tra amoxicillina ed inibitore enzimatico raggiungendo le 10,3 DDD/1000 ab die nel 2011 (**Tabella 1**).

**Figura 1**  
Consumo di farmaci antimicrobici per uso sistemico (Campania 2002-2011)



**Tabella 1** Consumo in DDD/1000 abitanti die di farmaci antimicrobici per uso sistemico per gruppo terapeutico e principio attivo (Campania 2002-2011)

Categorie e sostanze	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	CAGR 11/02 (%)
Cefalosporine	5,0	4,8	4,6	4,5	4,0	3,5	3,6	3,7	3,3	3,3	-4,1
Chinoloni	3,2	3,3	3,4	3,8	3,8	3,7	4,0	4,0	3,9	3,9	2,0
Macrolidi e lincosamidi	6,3	5,9	6,0	6,1	5,7	5,3	5,9	6,5	5,7	5,7	-1,0
Penicilline	13,7	14,5	14,7	15,4	15,6	15,8	16,4	16,9	14,5	14,4	0,5
<b>Antibiotici</b>	<b>29,7</b>	<b>30,1</b>	<b>30,3</b>	<b>31,4</b>	<b>30,6</b>	<b>29,7</b>	<b>31,2</b>	<b>31,1</b>	<b>28,6</b>	<b>28,4</b>	<b>-0,4</b>
Amoxicillina	6,1	6,3	6,1	6,4	6,6	6,2	5,9	5,5	4,2	3,6	-5,1
Amoxicillina ed inibitori enzimatici	5,8	6,7	7,1	7,8	8,0	8,7	9,6	10,7	9,7	10,3	5,9
Azitromicina	1,4	1,4	1,4	1,5	1,4	1,3	1,4	1,5	1,4	1,5	0,7
Cefixima	1,3	1,3	1,2	1,3	1,2	1,1	1,2	1,4	1,3	1,4	0,7
Ceftibuteno	0,7	0,7	0,7	0,7	0,5	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	-8,1
Ceftriaxone	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	7,2
Ciprofloxacina	0,8	0,8	0,9	1,0	1,0	1,0	1,2	1,4	1,4	1,4	5,8
Claritromicina	3,2	3,2	3,4	3,6	3,3	3,2	3,7	4,3	3,8	3,7	1,5
Fosfomicina	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	2,9
Levofloxacina	1,0	1,1	1,1	1,1	1,1	1,2	1,4	1,6	1,6	1,7	5,4
Moxifloxacina	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,2	0,2	0,1	0,1	-10,4
Prulifloxacina	-	-	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,3	0,3	0,3	-3,5

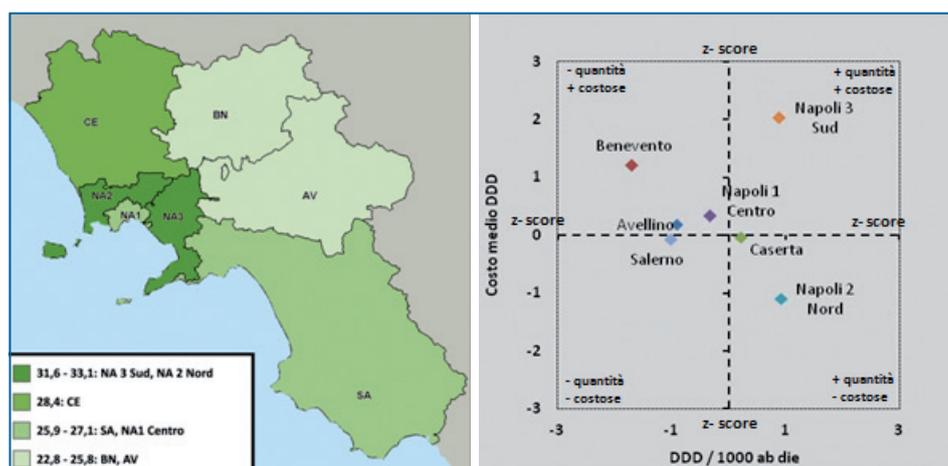
Il consumo di antibatterici sistemici presenta una forte variabilità a livello intra-regionale. Le AA.SS.LL. individuate nel primo quartile sono Benevento ed Avellino con un consumo medio pari a 24,3 DDD/1000 ab die; nell'ultimo quartile sono presenti, invece, le AA.SS.LL. Napoli 3 Sud e Napoli 2 Nord, il cui valore medio di consumi è risultato pari 32,3 DDD/1000 ab die (**Figura 2b**). Dall'analisi della variabilità del consumo per quantità e costo medio per giornata di terapia, le AA.SS.LL di Avellino e Benevento si collocano nel II quadrante, ossia minori quantità ma più costose, mentre l'ASL Napoli 3 Sud si colloca nel I quadrante, più quantità e più costose e l'Asl Napoli 2 Nord nel IV quadrante, più quantità ma meno costose (**Figura 2a**).

*I trend delle prescrizioni dal 2002 al 2011 continua a registrare un decremento rispetto agli anni precedenti.*

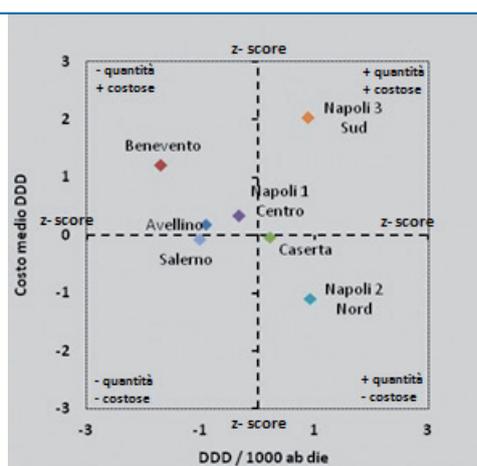
#### Analisi del consumo dei farmaci J01 per fasce di età

L'analisi per fasce d'età rileva i livelli d'uso più elevati nelle fasce estreme, con valori di 14,6 DDD/1000 abitanti/die nella fascia minore di 6 anni e valori pari a 21,2 DDD/1000 abitanti/die nella fascia maggiore di 85 anni.

In **Figura 3** è riportata la tipologia di antibiotici aggregati per ATC al terzo livello strati-

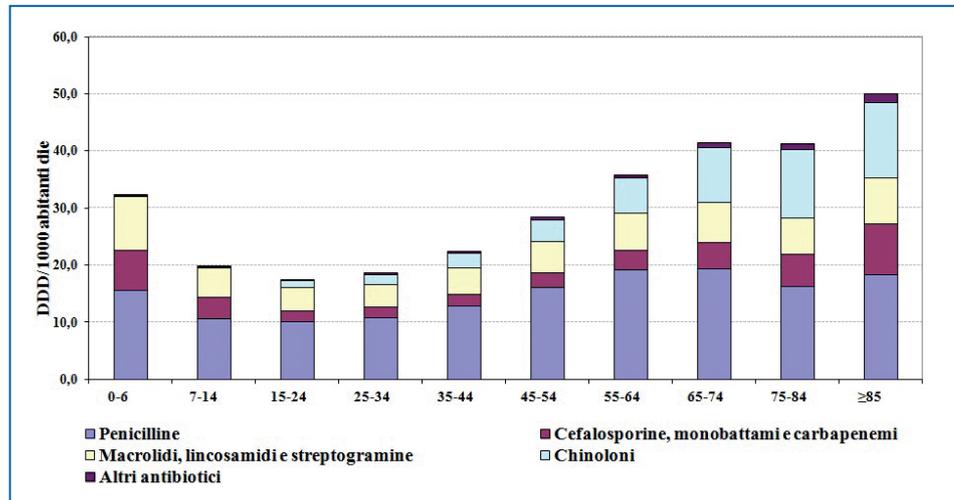


**Figura 2a**  
Farmaci antimicrobici per uso sistemico, variabilità regionale dei consumi farmaceutici. Quantità e costo medio di giornata di terapia - Anno 2011



**Figura 2b**  
Distribuzione in quartili del consumo regionale dei farmaci antibiotici - Anno 2011

**Figura 3**  
DDD/1000 abitanti die per  
tipologia di antibiotico  
(ATC III livello) suddiviso  
per fascia d'età



ficata per fascia d'età. Le penicilline (ATC J01C) con le cefalosporine, carbapenemi e i monobattami (ATC J01D) risultano i più utilizzati in tutte le fasce d'età, mentre, come si osserva dal grafico, i chinoloni (ATC: J01M) si utilizzano solo a partire dalla fascia d'età compresa tra i 15 e i 24 anni. L'utilizzo di chinoloni ha un andamento crescente con l'età, raggiungendo il valore più elevato (13,2 DDD/1000 abitanti die) nei pazienti con età superiore agli 85 anni [11].

## Discussione

***È evidente una riduzione del consumo di antibiotici, sebbene questo rimanga sopra la media nazionale.***

L'analisi mostrata nel presente lavoro evidenzia, negli ultimi due anni, una riduzione del consumo di antibiotici sebbene ancora sopra la media nazionale. Tale effetto può essere in parte attribuito alle politiche di appropriatezza condotte in tale ambito a livello regionale e locale nonché alle pressioni di budget esercitate sui medici prescrittori ai fini del contenimento della spesa farmaceutica. Il confronto dei dati di spesa e consumo per i farmaci antimicrobici ad uso sistemico tra le AA.SS.LL campane mostra una notevole variabilità intra-regionale sia in termini di consumo che di spesa. Più che alla diversa morbilità sottostante, questa elevata variabilità potrebbe attribuirsi a differenze nelle abitudini prescrittive dei medici. La prescrizione di antibiotici, inoltre, più di ogni altra categoria terapeutica, è influenzata da fattori extra clinici. In Regione Campania sono proprio i fattori sociali e culturali, legati alla tradizione che, in parte, contribuiscono alla crescita e alla variabilità intra-regionale della prescrizione di tali farmaci. Molto spesso, infatti, è il paziente stesso ad esercitare pressione sul medico a favore di tale terapia [7, 11].

Un recente lavoro svolto dall'AIFA ha stimato l'eccesso di spesa associato al sovra consumo di antibiotici attraverso la metodologia del *benchmarking* tra le Regioni. Applicando tale metodologia per il calcolo dell'eccesso di spesa correlato al sovra consumo in Campania, è emerso che si otterrebbe un risparmio pari a circa 16 milioni di euro, se il consumo di tutte le AA.SS.LL fosse allineato a quello delle AA.SS.LL con consumo più basso (Benevento ed Avellino, in media 24,3 DDD/1000 abitanti die). Inoltre, se il costo per DDD degli antibatterici sistemici di tutte le AA.SS.LL fosse allineato al costo per DDD dell'ASL Napoli 2 Nord (1,65 DDD/1000 abitanti die) si otterrebbe un risparmio pari a 5 milioni di euro. I risparmi totali ottenibili dall'effetto congiunto di una riduzione nel consumo di antibatterici sistemici e dall'efficientamento della spesa ammontano a 6 milioni di euro. A questi risparmi andrebbero aggiunti quelli ottenibili da una riduzione delle reazioni avverse e delle resistenze batteriche, conseguenza della pressione selettiva legata all'uso degli antibiotici e dell'abuso o impiego inappropriato degli stessi.

In Italia scenari di inappropriatezza prescrittiva di antibiotici sono stati messi in luce dalle analisi dei profili prescrittivi dei medici di medicina generale del campione *Health Search* [6]. Difatti, è stata riscontrata una prevalenza d'uso degli antibiotici pari al 40% in pazienti con quadri clinici a prevalente eziologia virale con un marcato

***I risultati dello studio sottolineano la necessità di pianificare manovre d'intervento concernenti la definizione, l'attuazione e il monitoraggio di linee guida regionali per gli antibiotici.***

gradiente Nord-Sud dell'esposizione (32% - 49%). Ancora è stata evidenziata una prevalenza d'uso per i macrolidi, fluoroquinoloni e cefalosporine pari al 25% in soggetti con diagnosi di faringite e tonsillite acuta.

La nostra analisi per categorie terapeutiche suddivisa per fascia di età mostra un utilizzo dei chinoloni già in soggetti con età compresa tra i 15 e 24 anni che raggiunge un consumo pari a 13,2 nei pazienti ultraottantacinquenni. È importante tener conto che tali farmaci non sono indicati in soggetti di età inferiore ai 18 anni [12] in quanto provocano ototossicità ed eventi muscolo-scheletrici [13]. Del resto l'uso di questi farmaci andrebbe opportunamente monitorato anche nel paziente adulto, soprattutto anziano, in relazione al rischio pro-aritmico [14].

I risultati del presente studio evidenziano la necessità di impostare una "politica dell'antibiotico" volta all'attuazione di manovre d'intervento concernenti la definizione, attuazione e monitoraggio di linee guida regionali; il potenziamento dei sistemi di monitoraggio dei comportamenti prescrittivi in medicina generale; le campagne d'informazione alla popolazione sui rischi delle terapie antibiotiche. Al fine di migliorare l'appropriatezza prescrittiva per la classe di farmaci in esame, infatti, nel luglio 2011, in Regione Campania è stato emanato il decreto n. 55 [16, 17] volto a ribadire la necessità di monitorare a livello delle singole ASL l'uso degli antibiotici con l'obiettivo di ridurre i consumi, nonché favorire ove possibile la prescrizione dei farmaci a brevetto scaduto. Successive analisi saranno necessarie per valutare l'impatto di tale manovra. Infine, sarebbe opportuno condurre in Regione Campania studi volti ad analizzare il rischio di resistenze batteriche associato all'uso degli antibiotici.

## Bibliografia

- [1] Magee JT, Pritchard EL, Fitzgerald KA et al. Antibiotic prescribing and antibiotic resistance in community practice: retrospective study, 1996-8. *BMJ* 1999; 319:1239-40.
- [2] Cangini A, Folino Gallo P, Rasi G. Sovraconsumo di antibiotici ed eccesso di spesa farmaceutica. *PharmacoEconomics - Italian Research Articles* 2010; 12:133-141.
- [3] European Centre for Disease Control (ECDC), Stockholm, Sweden. Antibiotic resistance in Europe: the challenges ahead. ECDC Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections Programme. *Eurosurveillance* November 2009.
- [4] ESAC-European Surveillance of antimicrobial Consumption. *ESAC Year Book* 2009.
- [5] Agenzia Italiana del farmaco. Antibiotici? Usali solo quando necessario. Campagna web di sensibilizzazione all'uso appropriato degli antibiotici. 2012
- [6] Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto nazionale. Anno 2011.
- [7] Avorn J, Solomon DH. Cultural and economic factors that (mis)shape antibiotic use: the nonpharmacologic basis of therapeutics. *Ann Intern Med* 2000; 133:128-35.
- [8] Franchi C, Sequi M, Bonati M. et al. Differences in outpatient antibiotic prescription in Italy's Lombardy region. *Infection* 2011; 39:299-308.
- [9] Vaccheri A, Bjerrum L, Resi D, et al. Antibiotic prescribing in general practice: striking differences between Italy (Ravenna) and Denmark (Funen). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002; 50:989-997
- [10] Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione, Università degli Studi di Napoli Federico II. L'uso dei farmaci in Campania. Rapporto Regionale. Anno 2010.
- [11] Cammarota S, Citarella A, Menditto E, de Portu S. 'Valutazione dell'utilizzo di antibiotici iniettabili nella Regione Campania' *Farmacoeconomia e percorsi terapeutici* 2008;9(1):57-62
- [12] Leibovitz E. The use of fluoroquinolones in children. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18:64-70.
- [13] Van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, et al. Increased risk of Achilles tendon rupture with quinolone antibacterial use, especially in elderly patients taking oral corticosteroids. *Arch Intern Med* 2003; 163:1801-1807.
- [14] Falagas ME, Rafailidis PI, Rosmarakis ES. Arrhythmias associated with fluoroquinolone therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29:374-9.
- [15] Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998; 279:365-70.
- [16] Decreto Legge del 31 maggio 2010, n. 78. Misure urgenti in materia di stabilizzazione finanziaria e competitività economica.
- [17] Decreto del 12.07.2011, n. 55. Appropriatezza terapeutica nella prescrizione dei farmaci della classe Antimicrobici Sistemici J.

Elena Tragni, Manuela Casula

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

### Posizioni di FDA e ASBMR sulla terapia con bifosfonati a lungo termine

Secondo la *Food and Drug Administration* i pazienti con osteoporosi in trattamento con bifosfonati dovrebbero essere rivalutati dal medico dopo 3-5 anni di terapia per decidere se continuare il trattamento oppure no. L'articolo riassume i risultati di una rivalutazione effettuata dall'Agenzia sull'utilità della continuazione di una terapia prolungata con questi farmaci. L'*American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR), esprime un punto di vista non così distante, sottolineando che, alla luce della scarsità di dati disponibili sull'efficacia anti-fratturativa a lungo termine delle terapie per l'osteoporosi, si può raccomandare ai medici di rivalutare periodicamente i rischi e i benefici della continuazione del trattamento rispetto a quelli di una sua sospensione o di strategie alternative.

Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G  
**Bisphosphonates for osteoporosis - Where do we go from here?**  
*N Engl J Med.* 2012; 366: 2048-51

La sicurezza e l'efficacia a lungo termine della terapia con bifosfonati per l'osteoporosi sono preoccupazioni importanti per la *Food and Drug Administration* (FDA). In risposta alle segnalazioni post-marketing di eventi avversi rari ma gravi associati a bifosfonati, come ad esempio fratture atipiche del femore, osteonecrosi della mandibola e cancro esofageo, la FDA ha effettuato una revisione sistematica dei dati di efficacia a lungo termine dei bifosfonati. I risultati, qui riassunti, sono stati presentati in una riunione congiunta dell'*Advisory Committee for Reproductive Health Drugs* e del *Drug Safety and Risk Management Committee*. Le commissioni raccomandano congiuntamente l'aggiornamento delle schede dei bifosfonati, nonostante il consenso sul fatto che i dati non supportano una restrizione regolamentata della durata della terapia.

La revisione della FDA è stata focalizzata su studi in cui i bifosfonati erano stati somministrati per almeno 3 anni e che avevano raccolto i dati delle fratture in modo sistematico e completo. I ricercatori si sono quindi concentrati su tre sperimentazioni estese a lungo termine: l'estensione del *Fosamax Fracture Intervention Trial* (FLEX), l'estensione del *Reclast Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Ye-*

*arly-Pivotal Fracture Trial* (HORIZON-PFT) e l'estensione dell'*Actonel Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy-Multinational Trial* (VERT-MN - in cui la durata del trattamento variava da 6 a 10 anni). Tutti e tre gli studi erano estensioni dei trial iniziali di registrazione che avevano arruolato donne in menopausa con fratture al basale, densità minerale ossea bassa (T-score  $-1,5$  o inferiore) o entrambi. Le analisi degli studi di estensione comprendono negli esiti sia la densità minerale ossea che la frattura (limitatamente a fratture osteoporotiche vertebrali e non vertebrali).

Nel complesso, i risultati per tutti e tre i bifosfonati sono stati molto simili in termini di aumenti medi della densità minerale ossea a 5 anni correlati al trattamento. La continuazione del trattamento oltre i 5 anni ha portato alla stabilizzazione della densità minerale ossea del collo del femore e a un aumento della densità minerale ossea a livello della colonna lombare. Nei pazienti passati a placebo, la densità minerale ossea del collo del femore è diminuita lievemente durante i primi 1-2 anni per poi stabilizzarsi, mentre la densità minerale ossea nella colonna lombare continuava ad aumentare nonostante la sospensione della terapia con bifosfonati.

I dati relativi alle risposte in termini di densità minerale ossea sono simili a quelli delle analisi pubblicate. Secondo il parere della FDA, tuttavia, il punto finale più significativo per le terapie anti-osteoporosi è il tasso di frattura. Nell'analisi FDA delle fratture vertebrali - sia morfometriche (chiamate anche asintomatiche o radiografiche) che cliniche (o sintomatiche) - i dati sul beneficio in termini di protezione dalla frattura della terapia con bifosfonati continuata nel tempo erano incoerenti. Ciò solleva la questione se la terapia con bifosfonati a lungo termine conferisca effettivamente ulteriori benefici come prevenzione delle fratture, rispetto alla cessazione del trattamento dopo 5 anni. Limiti statistici precludono l'inferenza di qualunque associazione tra il trattamento a lungo termine e l'aumento del rischio di frattura.

Tutti i foglietti illustrativi dei bifosfonati attualmente approvati per il trattamento dell'osteoporosi contengono una importante limitazione d'uso: "La durata ottimale di utilizzo non è stata determinata. In tutti i pazienti, la terapia con bifosfonati dovrebbe essere rivalutata su base periodica". Per ottimizzare l'efficacia di questi farmaci nella riduzione del rischio di frattura, la decisione di continuare il trattamento deve essere basata sulla valutazione individuale dei rischi e dei benefici e sulle preferenze del paziente. A questo proposito, i pazienti a basso rischio di frattura (ad esempio, i pazienti più gio-

---

Corrispondenza:

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

vani, senza storia di fratture e con una densità minerale ossea vicina alla normalità) potrebbero rivelarsi buoni candidati per l'interruzione della terapia con bifosfonati dopo 3-5 anni, mentre i pazienti a maggior rischio di frattura (ad esempio, i pazienti più anziani, con una storia di fratture e con una densità minerale ossea nel range osteoporotico nonostante il trattamento) potrebbero trarre beneficio dalla continuazione della terapia.

Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, et al.

**Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis - For whom and for how long?**

*N Engl J Med.* 2012; 366: 2051-3

Come osservato da Whitaker e colleghi, ci sono pochi dati disponibili per valutare l'efficacia a lungo termine (>5 anni) dell'uso dei bifosfonati nel ridurre il rischio di fratture. Due studi randomizzati con un campione combinato di 2342 donne forniscono la miglior evidenza su cui basare le raccomandazioni cliniche. La maggior parte dei dati riguardanti il prolungamento del trattamento oltre i 5 anni deriva dal *Fracture Intervention Trial Long-Term Extension* (FLEX), che ha randomizzato 1099 donne, in menopausa e con precedente terapia con alendronato giornaliero per una media di 5 anni, al trattamento con alendronato o placebo per altri 5 anni. L'altro studio randomizzato rilevante, l'*Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly* (HORIZON) *Extension trial*, ha utilizzato un disegno simile, con un periodo di trattamento più breve (3 anni di trattamento seguito da 3 anni di placebo o di estensione attiva).

Un'analisi condotta dalla FDA nello scorso anno aveva incluso entrambi gli studi e aveva utilizzato nuovi metodi che differivano dalle analisi originali pianificate in questi trial. Entrambi gli studi sono stati condotti in donne in menopausa, quindi i risultati potrebbero non essere applicabili alle giovani donne o agli uomini. L'analisi FDA valutava un end point composito di tutte le fratture, sia vertebrali che non vertebrali, e ha mostrato scarsi benefici del trattamento con bifosfonati oltre i 5 anni. Le analisi originali pianificate consideravano separatamente fratture vertebrali e non vertebrali, a causa della patogenesi distinta e delle diverse risposte al trattamento. Ora, l'analisi FDA è stata rivalutata al fine di fornire raccomandazioni cliniche per quanto riguarda la prosecuzione della terapia con bifosfonati per l'osteoporosi. Gli studi di estensione FLEX e HORIZON utilizzavano i cambiamenti nella densità minerale ossea come end point primari e riportavano le fratture come end point esplorativi. I due studi erano coerenti nel mostrare una significativa riduzione del rischio di fratture vertebrali con la continuazione del trattamento; tuttavia, tenendo conto del complesso delle evidenze, i ricercatori ritengono che i dati riguardanti le fratture vertebrali costituiscano la base più solida per le raccomandazioni cliniche.

Nel FLEX, il rischio di fratture vertebrali nei pazienti in placebo era legato alla densità minerale ossea al collo

femorale all'inizio del trial di estensione (dopo 5 anni di terapia con alendronato), nonché alla presenza di fratture vertebrali a quel tempo. Lo studio HORIZON ha anche confermato che la densità minerale ossea risultava predittiva del rischio di frattura vertebrale tra i partecipanti che interrompevano il trattamento con acido zoledronico. Sono stati utilizzati i dati dal FLEX per stimare il numero necessario di pazienti da trattare (NNT) per 5 anni aggiuntivi per evitare una frattura vertebrale clinica in sottogruppi definiti in base alla densità minerale ossea a livello del collo del femore e a fratture vertebrali prevalenti al momento dell'ingresso in FLEX (dopo i primi 5 anni con alendronato). Il rischio di fratture vertebrali era più elevato ed gli NNT più bassi per i pazienti con un punteggio T del collo del femore inferiore a -2,5, il che suggerisce che questi pazienti possono ragionevolmente attendersi un beneficio dalla continuazione della terapia con bifosfonati. Inoltre, anche i pazienti con una frattura vertebrale preesistente con un punteggio T poco più alto (anche se non superiore a -2,0) possono trarre beneficio dalla continuazione.

Gli NNT sono molto più alti per chi non ha fratture preesistenti e chi ha un punteggio T del collo del femore sopra -2,0 dopo un periodo iniziale di trattamento, il che suggerisce che queste donne possono interrompere il trattamento e presentano un rischio relativamente basso di successive fratture vertebrali. Questo gruppo di pazienti includerebbe molte di coloro che hanno iniziato a ricevere bifosfonati avendo una densità minerale ossea al di sopra del range osteoporotico, o a scopo di prevenzione della perdita ossea.

Per i pazienti che hanno interrotto il trattamento dopo 5 anni, attualmente non esistono dati per indirizzare i medici a determinare quando e se riprendere il trattamento. Il ruolo della valutazione ripetuta di densità minerale ossea, marker del turnover osseo e altri indicatori clinici è attualmente allo studio.

Boonen S, Ferrari S, Miller PD, et al.

**Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: effects of discontinuation or long-term continuation on bone turnover and fracture risk - a perspective**

*J Bone Miner Res.* 2012; 27: 963-74

L'osteoporosi può essere una condizione permanente durante la vita. Dati attendibili per quanto riguarda l'efficacia e la sicurezza della terapia a lungo termine e della sua interruzione sono quindi importanti. La scarsità di dati da studi clinici relativi alla efficacia a lungo termine richiede l'uso di end point surrogati nelle valutazioni cliniche. Il trattamento a lungo termine (oltre i 3-4 anni) può produrre un ulteriore aumento della densità minerale ossea (BMD) o la stabilità dei valori di BMD, a seconda del trattamento specifico e del sito anatomico. L'interruzione dell'assunzione di bifosfonati è associata a una riduzione prolungata dei marker di turnover osseo

(BTM), con un aumento molto graduale fino ai livelli pre-trattamento entro 3-60 mesi dall'interruzione, a seconda del farmaco utilizzato e della durata della terapia.

Al contrario, con gli agenti per il riassorbimento osseo diversi dai bifosfonati, come gli estrogeni o denosumab, il ritorno dei BTM ai valori pre-trattamento si verifica a pochi mesi dalla sospensione. Il cambiamento di BTM corrisponde generalmente a una diminuzione più o meno rapida della BMD. Anche se l'effetto prolungato di alcuni bifosfonati su BTM e BMD può contribuire a un beneficio residuo sulla forza dell'osso, vi possono essere problemi di sicurezza. Per questi farmaci sono assenti studi di adeguata numerosità sul rischio di frattura dopo interruzione della terapia ed evidenze conclusive sul mantenimento o sulla perdita dei benefici. Allo stesso modo, gli effetti della rapida inversione del turnover osseo dopo interruzione di denosumab sul rischio di frattura rimangono sconosciuti.

Idealmente, dovrebbero essere progettati studi che valutano gli effetti del trattamento a lungo termine e dell'interruzione confrontando bifosfonati e altri agenti per il riassorbimento osseo. In assenza di queste informazioni, una raccomandazione clinica per i medici potrebbe essere quella di valutare periodicamente i benefici/rischi della prosecuzione e della sospensione del trattamento.

## Effetti a lungo termine sugli esiti dei pazienti del pay for performance: il progetto Premier

Jha AK, Joynt KE, Orav EJ, Epstein AM  
**The long-term effect of premier pay for performance on patient outcomes**  
*N Engl J Med. 2012; 366: 1606-15*

### RIASSUNTO

#### Contesto

Associare incentivi finanziari alle prestazioni, il cosiddetto *pay for performance*, ha guadagnato ampia approvazione come approccio per migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria. Questa politica dovrebbe promuovere il miglioramento della qualità e, idealmente, comportare risultati più favorevoli nei pazienti. Tuttavia, non è chiaro se la remunerazione delle prestazioni porterà effettivamente a *outcome* di salute migliori per i pazienti. A conoscenza degli autori, non sono stati effettuati studi sugli effetti a lungo termine del *pay for performance*: tali dati sarebbero particolarmente importanti perché potrebbero essere necessari anni per riconfigurare l'approccio alle cure da parte degli operatori sanitari e quindi i miglioramenti nei risultati diventerebbero evidenti solo dopo molto tempo. In considerazione di ciò, gli autori hanno valutato l'effetto a lungo termine del progetto *Medicare Premier Hospital Quality Incentive Demonstration* (HQID) sugli esiti dei pazienti.

Lanciato nell'ottobre 2003, il progetto **Premier HQID** è stato ideato per determinare se gli incentivi economici agli ospedali fossero efficaci nel migliorare la qualità delle cure intraospedaliere. Vi hanno partecipato 252 ospedali, di diversa dimensione e tipologia, in 36 Stati degli USA. Questi ospedali hanno accettato di fornire dati su 33 misure, inclusi gli indicatori per tre patologie (infarto acuto del miocardio, insufficienza cardiaca congestizia, e polmonite) e due interventi chirurgici (bypass coronarico [CABG] e sostituzione totale del ginocchio o dell'anca). Tutte e cinque le condizioni sono state valutate con l'uso di indicatori di qualità di processo; inoltre sono stati utilizzati indicatori supplementari per valutare il rischio aggiustato di mortalità per infarto miocardico acuto e CABG. Gli ospedali che rientravano nei primi due decili per qualsiasi di queste condizioni erano eleggibili di un bonus dell'1-2% sui pagamenti Medicare per tale condizione, mentre gli ospedali insoddisfacenti ricevevano una penale dell'1-2%.

#### Metodi

Sono stati utilizzati i dati Medicare per confrontare i risultati tra i 252 ospedali partecipanti e 3363 ospedali di controllo che routinariamente riportano dati di performance. È stata esaminata la mortalità a 30 giorni tra più di 6 milioni di pazienti che hanno avuto infarto acuto del miocardio, insufficienza cardiaca congestizia o polmonite o che sono stati sottoposti a bypass coronarico (CABG) tra il 2003 e il 2009.

## Risultati

Al basale, la mortalità a 30 giorni era simile per gli ospedali Premier e non-Premier (12,33% e 12,40%, rispettivamente; differenza -0,07 punti percentuali; IC 95% da -0,40 a 0,26). I tassi di declino della mortalità per ogni trimestre nei due tipi di ospedali erano simili (0,04% e 0,04%, rispettivamente; differenza -0,01 punti percentuali; da -0,02 a 0,01) e la mortalità era ancora simile dopo 6 anni di *pay-for-performance* (11,82% per gli ospedali Premier e 11,74% per i non-Premier; differenza 0,08 punti percentuali; da -0,30 a 0,46). Gli effetti del *pay-for-performance* sulla mortalità non differivano significativamente tra le condizioni per cui i risultati erano esplicitamente legati agli incentivi (infarto miocardico acuto e CABG) e le condizioni non legate agli incentivi (insufficienza cardiaca congestizia e polmonite) ( $p=0,36$  per l'interazione). Tra gli ospedali che erano meno efficienti al basale, la mortalità è risultata simile nei due gruppi di ospedali all'inizio dello studio (15,12% e 14,73%; differenza 0,39 punti percentuali; da -0,36 a 1,15), con tassi simili di miglioramento per trimestre (0,10% e 0,07%; differenza -0,03 punti percentuali; da -0,08 a 0,02) e tassi di mortalità simili alla fine dello studio (13,37% e 13,21%; differenza 0,15 punti percentuali; da -0,70 a 1,01).

## Discussione

Sono state riscontrate scarse evidenze che la partecipazione al programma Premier HQID avesse prodotto un calo della mortalità ulteriore a quello già riportato dagli ospedali di controllo (trend conseguente a politiche sanitarie finalizzate al miglioramento della qualità assistenziale), anche quando veniva esaminata l'assistenza

sanitaria a 6 anni dall'inizio del programma. Inoltre, non si sono avute differenze negli andamenti della mortalità per le condizioni i cui risultati erano esplicitamente legati agli incentivi e per le condizioni i cui risultati non erano legati agli incentivi. Anche tra gli ospedali meno efficienti al basale, c'era solo una debole associazione tra la partecipazione al programma Premier HQID e la riduzione della mortalità. Complessivamente, questi risultati sono scoraggianti per le amministrazioni che sperano di utilizzare incentivi come quelli del Premier HQID per migliorare i risultati nei pazienti (ad esempio, la mortalità a 30 giorni).

Un obiettivo importante della maggior parte degli sforzi di incremento della qualità deve essere quello di motivare i responsabili di scarse performance (cioè quelli che hanno più margine di miglioramento). Anche se si è osservato che gli ospedali a scarso rendimento miglioravano nell'ambito del programma Premier HQID, tali miglioramenti erano simili a quelli osservati nei controlli, con l'eccezione della polmonite, un dato che gli autori non sanno spiegare.

Studi precedenti del Premier HQID hanno mostrato che i guadagni iniziali in termini di qualità erano per lo più dissipati dopo 5 anni. I modesti benefici erano più rilevanti per gli ospedali che erano ammissibili per i finanziamenti più consistenti o che operavano in mercati meno competitivi. In questo studio non si è riscontrata un'associazione tra questi fattori e un effetto significativo sui risultati.

Anche se i dati riguardanti gli effetti sui processi di assistenza sono importanti, ciò che più interessa alla maggior parte dei pazienti sono i risultati in termini di salute. Le evidenze preliminari suggeriscono pochi benefici del

**Tabella** Mortalità a 30 giorni in base alle condizioni in studio negli ospedali partecipanti, secondo il Premier Status, 2003-2009\*

Condizione e Status	Mortalità al basale <sup>†</sup>	Variazione di mortalità per trimestre	Mortalità alla fine dell'osservazione <sup>‡</sup>
<b>Tutte le condizioni</b>			
Premier, %	12,33	-0,04	11,82
Non-Premier, %	12,40	-0,04	11,74
Differenza (IC 95%), punti %	-0,07 (da -0,40 a 0,26)	-0,01 (da -0,02 a 0,01)	0,08 (da -0,30 a 0,46)
<b>Infarto miocardico acuto</b>			
Premier, %	17,32	-0,11	15,67
Non-Premier, %	17,42	-0,09	15,85
Differenza (IC 95%), punti %	-0,10 (da -0,72 a 0,52)	-0,02 (da -0,05 a 0,01)	-0,18 (da -0,97 a 0,61)
<b>Insufficienza cardiaca congestizia</b>			
Premier, %	10,68	-0,01	11,13
Non-Premier, %	10,61	-0,01	10,92
Differenza (IC 95%), punti %	0,07 (da -0,31 a 0,46)	0,00 (da -0,02 a 0,02)	0,22 (da -0,28 a 0,71)
<b>Polmonite</b>			
Premier, %	12,87	-0,07	11,71
Non-Premier, %	13,13	-0,06	11,85
Differenza (IC 95%), punti %	-0,26 (da -0,70 a 0,19)	-0,01 (da -0,03 a 0,02)	-0,14 (da -0,67 a 0,38)
<b>Bypass coronarico</b>			
Premier, %	3,91	-0,03	4,12
Non-Premier, %	3,62	-0,02	3,34
Differenza (IC 95%), punti %	0,29 (da -0,12 a 0,69)	-0,01 (da -0,03 a 0,02)	0,78 (da 0,20 a 1,36)

\*I tassi sono stati aggiustati per le caratteristiche del paziente e dell'ospedale. Le differenze nella mortalità sono state calcolate come mortalità nell'ospedale Premier - mortalità nell'ospedale non-Premier. Nessuna differenza nella mortalità tra i due gruppi era significativa, ad eccezione di quella per bypass coronarico alla fine dell'osservazione. <sup>†</sup>un anno, dall'ultimo trimestre 2003 al terzo trimestre 2004. <sup>‡</sup>un anno, dal primo trimestre 2009 all'ultimo trimestre 2009.

programma Premier HQID nel breve periodo: non sono stati osservati dati a favore di un'influenza sulla mortalità a 30 giorni, e questa conclusione è stata confermata in altri studi per gli ospedali Premier partecipanti a un Registro di malattia sull'infarto miocardico acuto. I fautori del *pay for performance* potrebbero obiettare che i benefici sulla mortalità richiedano più tempo per poter essere rilevati, in quanto gli ospedali devono riconfigurare il loro approccio di assistenza. Gli autori di questo lavoro hanno trovato scarse evidenze a supporto di questa ipotesi, anche dopo 6 anni di incentivi finanziari previsti dal programma.

Il presente studio ha alcuni limiti. In primo luogo, gli incentivi Premier HQID erano principalmente focalizzati sui processi di cura, e i tassi di mortalità per infarto miocardico acuto e per CABG rappresentavano solo una piccola frazione delle misure valutate. Gli incentivi per migliorare i risultati potrebbero avere un effetto maggiore se gli ospedali non fossero attirati da altri obiettivi più facili da raggiungere. Gli ospedali che partecipano al programma Premier HQID erano auto-selezionati e potenzialmente diversi dagli ospedali di controllo per caratteristiche che non è stato possibile inserire nei modelli. Al basale, gli ospedali Premier potrebbero essere stati più impegnati nel miglioramento della qualità, anche se i loro tassi di mortalità erano simili a quelli dei non-Premier, e ciò offre qualche rassicurazione.

Sono stati usati i dati amministrativi per aggiustare in base a differenze sottostanti nel rischio di morte tra i pazienti ma questi dati hanno dei limiti intrinseci (ad esempio, la mancanza di dettagli per quanto riguarda il sottotipo di infarto acuto del miocardio di un paziente). Tuttavia, le differenze tra ospedali Premier e non-Premier dovrebbero essere state minimizzate dai modelli utilizzati. È possibile che gli autori non abbiano rilevato un piccolo effetto sulla mortalità a causa delle dimensioni del campione, ma il Premier HQID è il più grande progetto di *pay for performance* fino ad oggi, e non è chiaro se benefici inferiori a quelli rilevabili nello studio potrebbero essere clinicamente significativi. Al contrario, la scoperta di una mortalità significativamente più elevata degli ospedali Premier per i pazienti sottoposti a CABG durante il periodo terminale dell'osservazione è probabilmente dovuta a risultati particolarmente scarsi nei primi due trimestri del 2009 e che non riflettono le tendenze generali nell'assistenza sanitaria durante il periodo dello studio. Infine, il Premier HQID è solo uno dei possibili modelli di *pay for performance* e i risultati non sono generalizzabili ad altri programmi. Potrebbero essere più efficaci modelli alternativi che incorporano maggiori incentivi e si concentrano sui risultati.

In sintesi, sono state riscontrate poche evidenze che la partecipazione al programma Premier HQID abbia portato a ridurre i tassi di mortalità a 30 giorni, suggerendo che non sia ancora stato individuato il giusto schema di incentivi e obiettivi per garantire che un sistema di *pay for performance* possa portare a miglioramenti nella prognosi dei pazienti.

## Il costo della soddisfazione del paziente, l'utilizzo di risorse sanitarie e la mortalità

Fenton JJ, Jerant AF, Bertakis KD, Franks P

**The cost of satisfaction. a national study of patient satisfaction, health care utilization, expenditures, and mortality**

*Arch Intern Med.* 2012; 172: 405-11

### RIASSUNTO

#### Contesto

Mentre la maggior parte delle misurazioni della qualità delle cure valuta i processi e gli end point sanitari, l'esperienza o la soddisfazione del paziente vengono considerate una misurazione complementare. Dati in quest'ottica possono aiutare a confrontare i piani sanitari e medici. I pazienti soddisfatti sono più aderenti alle raccomandazioni dei medici e più fedeli ad essi, ma la ricerca indica un'associazione debole tra la soddisfazione del paziente e la qualità dell'assistenza sanitaria e gli esiti. Queste associazioni non sono mai state analizzate all'interno di un campione nazionale che comprenda gli adulti di tutte le età. Pertanto, in questo studio sono stati utilizzati dati provenienti dalla *Medical Expenditure Panel Survey* (MEP) per valutare la correlazione tra soddisfazione del paziente e utilizzo dell'assistenza sanitaria, costi e mortalità in un campione rappresentativo a livello nazionale.

#### Metodi

È stato condotto uno studio prospettico di coorte su 51.946 adulti che hanno risposto nel periodo compreso tra il 2000 e il 2007 all'indagine nazionale *Medical Expenditure Panel Survey*; per un sottocampione di intervistati tra il 2000 e il 2005 (N=36.428) sono stati raccolti 2 anni di dati longitudinali per ogni paziente e di follow-up sulla mortalità fino al 31 dicembre 2006.

La soddisfazione del paziente è stata valutata a un anno usando 5 item della *Consumer Assessment of Health Plans Survey*, che andavano dalla comunicazione medico-paziente al *customer service* del piano sanitario. La soddisfazione del paziente nei confronti della comunicazione con il proprio medico è fortemente correlata ad altre misurazioni dell'indagine e alla soddisfazione da un punto di vista generale. Quindi, sono state prese in esame le risposte ai 4 punti riguardanti la comunicazione, nello specifico in che modo negli ultimi 12 mesi i medici, o altri operatori sanitari, hanno:

- 1) ascoltato attentamente,
- 2) spiegato in modo comprensibile,
- 3) mostrato rispetto verso ciò che i pazienti avevano da comunicare,
- 4) passato un tempo necessario con loro.

È stato considerato un quinto item in cui i pazienti assegnavano un punteggio da 0 a 10 alla assistenza sanitaria ricevuta dai medici e altri operatori sanitari. È stata creata una scala attraverso la standardizzazione e il calcolo della media delle risposte (per dare il medesimo

peso alle domande) ai 5 item. Le risposte dei pazienti al primo anno sono state categorizzate in quartili. Sono state identificate alcune covariate al primo anno per tenere in conto potenziali confondenti dovuti a fattori socio-demografici, comportamenti correlati alla salute, accesso all'assistenza sanitaria, tendenza a usufruire dell'assistenza sanitaria e stato di salute. In particolare, le covariate socio-demografiche includevano età sesso, etnia, area urbana vs quella non urbana, regione di censimento, reddito familiare e grado di istruzione. L'accesso all'assistenza sanitaria è stato valutato tramite lo stato di copertura assicurativa sanitaria (senza assicurazione, assicurazione privata o pubblica) e la presenza di una fonte abituale di assistenza, mentre i comportamenti salutistici sono stati esaminati prendendo in considerazione il dato sull'abitudine al fumo.

È stata valutata la morbilità per 8 malattie croniche auto-riportate (diabete mellito, ipertensione, malattie coronariche, infarto miocardico, malattie cerebrovascolari, asma, enfisema e artrite). Come misurazioni dello stato psicofisico, sono state utilizzate le componenti mentali e fisiche del *Short Form Health Survey* a 12 punti. Queste stime sono anche servite come valutazioni indirette della gravità delle malattie croniche.

### Risultati

Aggiustando per caratteristiche socio-demografiche, condizione assicurativa, disponibilità di accesso alla fonte abituale di assistenza sanitaria, gravità delle malattie croniche, stato di salute, utilizzo dell'assistenza sanitaria e spese a un anno, i rispondenti nel quartile più alto di soddisfazione (rispetto al quartile più basso di soddisfazione) mostravano rischi inferiori di visite al pronto soccorso (*odd ratio* aggiustato [aOR] 0,92; IC al 95% 0,84-1,00), probabilità maggiore di ricovero ospedaliero (aOR 1,12; 1,02-1,23), l'8,8% (1,6%-16,6%) in più di spese totali, il 9,1% (2,3%-16,4%) in più di spese per farmaci su prescrizione e mortalità più

alta (*hazard ratio* aggiustato [HRa] 1,26; 1,05-1,53) (Tabelle 1 e 2).

### Conclusioni

In un campione rappresentativo a livello nazionale, è risultato che un livello più alto di soddisfazione del paziente era associato a un numero inferiore di visite al pronto soccorso, a un numero maggiore di ricoveri, a più alte spese complessive sanitarie e per farmaci. La maggior parte dei pazienti soddisfatti mostrava anche un rischio significativamente maggiore di mortalità rispetto ai pazienti poco soddisfatti.

L'uso ridotto del pronto soccorso e l'aumentata assistenza ospedaliera tra i pazienti più soddisfatti solleva la questione se questi pazienti siano ricoverati per indicazioni meno urgenti, perché i ricoveri urgenti e quindi non facoltativi spesso sono preceduti da un accesso al pronto soccorso. È anche possibile che i pazienti che si dichiarano meno soddisfatti dei loro medici possano essere più propensi a cercare assistenza sanitaria al pronto soccorso piuttosto che in ambulatorio.

I pazienti, quando vanno dal medico, hanno aspettative che esprimono con domande specifiche. Il loro livello di soddisfazione dipende ovviamente da quanto il medico riesce a soddisfare queste attese. Le richieste dei pazienti hanno dimostrato di avere una forte influenza sul comportamento prescrittivo del medico e i risultati di questo studio suggeriscono che la soddisfazione del paziente può essere fortemente correlata alle spese per farmaci su prescrizione.

Si è osservato che all'interno di 3 coorti per malattie croniche di individui iscritti al servizio Medicare, la maggiore intensità di assistenza sanitaria regionale era associata a una maggiore mortalità aggiustata. Una possibile spiegazione è che i pazienti in regioni a maggiore intensità di assistenza sanitaria hanno a disposizione più servizi sanitari discrezionali, con conseguente rischio di effetti avversi, rispetto ai pazienti ugualmente malati ma

**Tabella 1** Caratteristiche dei pazienti nei quartili della scala di soddisfazione a un anno

Caratteristiche	Quartile di soddisfazione				Totale (n=51.946)
	Q1, poco soddisfatto (n=12.287)	Q2 (n=13.567)	Q3 (n=11.274)	Q4, molto soddisfatto (n=14.818)	
Età media, anni	44,4	47,6	48,5	50,8	48,0
Sesso femminile, %	58,1	59,1	56,5	58,6	58,2
Stato di salute auto-valutata, %					
Eccellente	15,7	20,0	22,0	27,9	21,7
molto buono	31,8	35,5	35,6	34,3	34,3
Buono	31,3	29,6	28,7	25,1	28,5
Sufficiente	15,6	11,4	10,6	9,3	11,6
Scarso	5,6	3,6	3,2	3,4	3,9
Totale delle spese sanitarie a 1 anno, media (\$)	4542	4795	4372	4534	4570
Utilizzo dei servizi sanitari a 1 anno					
Visite in ambulatorio, media	5,0	5,5	5,0	5,0	5,1
Visite al pronto soccorso, %	19,6	16,6	15,8	14,4	16,5
Ricoveri ospedalieri, %	11,2	12,5	10,7	11,2	11,4
Prescrizioni farmacologiche, media	15,4	17,0	16,0	17,3	16,5

**Tabella 2** Utilizzo di servizi sanitari, spese totali e spese farmacologiche per quartile di soddisfazione del paziente

Variabile	Quartile di soddisfazione (n=51.946)			
	Q1, poco soddisfatto	Q2	Q3	Q4, molto soddisfatto
<i>Qualunque visita al pronto soccorso</i>				
Non aggiustato, %	17,6	14,7	13,6	14,3
OR (IC 95%) (*)	1 [riferimento]	0,91 (0,84-0,99)	0,85 (0,78-0,94)	0,92 (0,84-1,00)
Differenza marginale, % (IC al 95%) (*)	0 [riferimento]	-1,1 (da -2,1 a -0,1)	-1,9 (da -3,0 a -0,8)	-1,0 (da -2,1 a 0,1)
<i>Qualunque ricovero ospedaliero</i>				
Non aggiustato, %	10,7	11,2	10,4	11,5
OR (IC al 95%) (*)	1 [riferimento]	1,07 (0,96-1,19)	1,04 (0,94-1,14)	1,12 (1,02-1,23)
Differenza marginale, % (IC al 95%) (*)	0 [riferimento]	0,6 (da -0,3 a 1,5)	0,3 (da -0,5 a 1,1)	1,0 (0,2-1,9)
<i>Totale delle spese sanitarie</i>				
Non aggiustato, media (SE), \$	4646 (122)	5013 (105)	4610 (114)	4729 (134)
PE (IC al 95%) (*)	0 [riferimento]	0,04 (da -0,02 a 0,11)	0,04 (da -0,03 a 0,11)	0,08 (0,02-0,15)
Differenza marginale, % (IC al 95%) (*)	0 [riferimento]	4,5 (da -2,2 a 11,6)	4,2 (da -3,0 a 11,9)	8,8 (1,6-16,6)
<i>Spese per farmaci</i>				
Non aggiustato, media (SE), \$	1005 (28)	1078 (20)	1086 (30)	1142 (23)
PE (IC al 95%) (*)	0 [riferimento]	0,03 (da -0,03 a 0,08)	0,08 (0,01 a 0,14)	0,09 (0,02 a 0,15)
Differenza marginale, % (IC al 95%) (*)	0 [riferimento]	2,6 (da -3,2 a 8,6)	7,8 (1,0-15,2)	9,1 (2,3 a 16,4)

(\*) medie, odds ratio (OR), stime dei parametri (parameter estimates, PE) e differenze marginali sono stati aggiustati per età, sesso, etnia, educazione, entrate familiari, regione di censimento, residenza urbana, copertura assicurativa sanitaria, fonte abituale di assistenza sanitaria, anno di raccolta longitudinale dei dati, stato di fumo, numero di malattie croniche, punteggio sullo stato psicofisico, stato di salute auto-valutato, spese sanitarie totali a 1 anno, visite in ambulatorio a 1 anno, qualunque (vs nessuna) visita al pronto soccorso a 1 anno, qualunque (vs nessuno) ricovero ospedaliero a 1 anno e conteggio delle prescrizioni farmacologiche a 1 anno.

residenti in regioni con assistenza sanitaria a bassa intensità. Un fenomeno simile può spiegare, in questo studio, la maggiore mortalità tra i pazienti più soddisfatti. In alternativa, la soddisfazione del paziente può essere un marker di malattia, identificando i pazienti che si affidano maggiormente ai loro medici, e quindi segnalano una maggiore soddisfazione. Tuttavia, in questo studio, i pazienti più soddisfatti erano più propensi a valutare il loro stato di salute eccellente e a ritenere di avere una migliore condizione psico-fisica rispetto ai pazienti meno soddisfatti. Inoltre, l'associazione tra la maggiore soddisfazione del paziente e l'aumento della mortalità risultava rafforzata dopo l'esclusione dei pazienti con uno stato di salute (auto-valutato) scarso e con problemi rilevanti derivati dalla malattia cronica.

Anche se la soddisfazione è correlata al grado di appagamento delle richieste del paziente da parte del medico, essa può essere mantenuta anche in assenza di appagamento effettivo di tali aspettative se il comportamento del medico è centrato sul paziente. In una visione ideale dell'assistenza sanitaria orientata al paziente, i medici forniscono le cure *evidence-based* in accordo con le preferenze di pazienti informati, migliorando così il grado di soddisfazione e i risultati sanitari e utilizzando le risorse sanitarie in modo efficace. Tuttavia, la comunicazione

centrata sul paziente richiede visite più lunghe e può risultare di difficile attuazione per molti medici.

I ricercatori e gli amministratori sanitari che sostengono l'importanza della valutazione della sanità dal punto di vista del paziente ritengono che la misurazione sistematica del suo livello di soddisfazione rappresenti un potente strumento per il miglioramento della qualità delle prestazioni dei medici e dei sistemi sanitari. Pur riconoscendo che il livello di soddisfazione del paziente non debba essere ignorato, i dati di questo studio indicano come ancora oggi non si comprendano pienamente i fattori che influenzano la soddisfazione del paziente e come questi possano determinare la scelta delle terapie e i risultati.



## Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2010-2011

## L'effetto della pressione sanguigna elevata nei pazienti trattati con inibitori del VEGFR, come fattore predittivo dell'efficacia clinica: l'esperienza dell'axitinib

Virginia Roca, Maria Luisa Bonura

Product Safety Surveillance and Reporting, Worldwide Safety and Regulatory Operations, Pfizer Inc., Milano

### PAROLE CHIAVE

Axitinib  
Risk/benefits  
Hypertension  
Diastolic blood pressure  
VEGF receptor inhibitors  
Biomarkers

### Abstract

Systemic chemotherapy has been used by oncologists for decades, but the necessity of clinical or biological markers (biomarkers) has become a priority with the emergence of 'targeted' agents. Biomarkers of activity and toxicity can be related to large variations in treatment response, as well as side effects. Hypertension is a major toxicity observed after most antiangiogenic treatments and it is a potential signal of drug exposure.

This review analyzes a possible correlation between activity of antineoplastic agents that target the vascular endothelial growth factor (VEGF) and the occurrence of hypertension as ADR. This correlation is described for bevacizumab, sunitinib and sorafenib and for axitinib in particular. This drug has been recently approved by FDA with brand name Inlyta, for treatment of metastatic renal cancer. The relationship between BP more of equal of 90 mmHg and overall survival (OS) was explored retrospectively across phase II axitinib studies. Blood pressure (BP) elevation has been proposed as a potential efficacy marker of VEGF receptor inhibitors. Preliminary data indicate that development of treatment-induced hypertension appears to be associated with improved clinical outcomes with this class of agents. Additional prospective studies are needed to further evaluation in order to characterize patient phenotype and genotype associated with hypertension, and to begin to understand how to exploit this observation for patient benefit.

### Introduzione

La via di trasduzione del segnale del fattore di crescita vascolare endoteliale (*vascular endothelial growth factor signaling pathway*, VSP) gioca un ruolo chiave nella patogenesi e nella progressione di molti tipi di tumore in quanto mediatore dell'angiogenesi tumorale. La famiglia dei recettori VEGFR (*vascular endothelial growth factor*) gioca un ruolo nella regolamentazione dei tre processi chiave del tumore: crescita, angiogenesi vascolare e diffusione delle metastasi. Il recettore VEGFR-1 è coinvolto nell'angiogenesi e nella crescita del tumore; il VEGFR-2 nella proliferazione, nella migrazione, nella sopravvivenza delle cellule endoteliali, e nell'angiogenesi; e il VEGFR-3 nella linfoangiogenesi [1].

Gli agenti che hanno come target la via di trasduzione del segnale del fattore di crescita vascolare endoteliale rappresentano la pietra angolare della terapia del cancro,

Corrispondenza: Virginia Roca, e mail: [virginia.roca@pfizer.com](mailto:virginia.roca@pfizer.com)

in particolare del tumore renale metastatico (*metastatic renal cell carcinoma*, mRCC). L'ipertensione è un effetto tossico basato sul meccanismo d'azione di questi farmaci ed esiste un'evidenza sostanziale della gestione dell'ipertensione come condizione cronica, ma ci sono pochi dati prospettici sulla gestione dell'ipertensione acuta causata da inibitori del VSP. Poiché questi farmaci sono usati sempre di più nella terapia del cancro, il rilevamento e la gestione di questa complicanza è essenziale per promuovere il loro uso in condizioni di sicurezza.

Iniziando con il bevacizumab (Avastin), il primo agente antiangiogenico approvato dall'FDA nel 2004 e continuando con studi clinici in corso su altri farmaci prossimi all'approvazione, i ricercatori hanno riportato l'ipertensione come effetto avverso dei farmaci che hanno come target il VSP. Il termine "inibitori VSP" include agenti che alle dosi nell'intervallo terapeutico bloccano la regolazione del segnale del ligando solubile, VEGF, e il suo principale recettore sulle cellule endoteliali, il VEGF receptor-2 (VEGFR-2). Gli inibitori VSP costituiscono una sottoclasse degli inibitori angiogenetici con 4 agenti approvati sul mercato da varie autorità regolatorie nel mondo: bevacizumab (Avastin), sorafenib (Nexavar), sunitinib (Sutent) e axitinib (Inlyta) [2].

Sulla base di molti studi descritti in letteratura, è chiaro che quasi tutti i pazienti sotto trattamento con agenti antiangiogenici sperimentano un aumento della pressione sanguigna (*blood pressure*, BP), anche se non viene diagnosticata l'ipertensione. Il bevacizumab è un anticorpo monoclonale verso il ligando del VEGFR. Sorafenib, sunitinib, e axitinib sono inibitori multipli delle tirosin-chinasi di tutti i VEGFRs [1-3] e di altri target (eg., *CRAF*, *BRAF*, *KIT*, *FLT-3*, *RET*, *PDGFRs*) e ognuno di questi agenti differisce leggermente riguardo le proteine su cui agisce e nella potenza con cui inibisce i VEGFR e gli altri recettori [3]. L'ipertensione è riportata come evento avverso in ogni studio clinico su questi farmaci (**Tabella 1**) [4].

La regolazione della BP comporta una fisiologia complessa e il meccanismo dettagliato con cui gli inibitori della VSP aumentano la BP negli esseri umani rimane indeterminato. Alcune evidenze suggeriscono che due effetti sul sistema vascolare sistemico contribuiscono all'aumento della BP:

- 1) l'aumento del tono vascolare a causa della riduzione della produzione dell'ossido nitrico;
  - 2) l'aumento delle resistenze periferiche a causa del danno delle cellule endoteliali.
- Durante lo sviluppo degli inibitori della VSP, la sorveglianza dell'ipertensione, la valutazione e la riportabilità degli eventi avversi hanno seguito i Criteri di Terminologia Comune per gli Eventi Avversi (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) indicati dal *National Cancer Institute* (NCI). Secondo i CTCAE, l'"ipertensione" è un evento avverso presente sotto la categoria "Cardiovascolare (Generale)", con la seguente scala di proporzionalità generale a 5 punti: 0 = nessun evento, entro i limiti normali; grado 1 = evento avverso debole; 2 = evento moderato; 3 = severo e indesiderabile; 4 = che mette in pericolo la vita o provoca disabilità; 5 = morte (**Tabella 2**).

**Tabella 1** Incidenza di ogni tipo di ipertensione e dell'ipertensione clinicamente significativa in studi clinici di inibitori del VSP

Agenti	N. totale di pazienti trattati	Incidenza totale, %	Incidenza del grado $\geq 3$ , %	Incidenza di ogni grado di ipertensione nel gruppo di confronto, %
Aflibercept	162	46	18	ND
Axitinib <sup>†</sup>	167	30	5	5
Bevacizumab <sup>‡</sup>	790	22	11	8
Cediranib <sup>†</sup>	49	72	33	NA
Motesanib	93	56	25	NA
Pazopanib <sup>‡</sup>	161	37	8	NA
Sorafenib <sup>†</sup>	902	17	4	2
Sunitinib <sup>†</sup>	735	24	8	1
Vandetanib	106	21	2	9

<sup>†</sup>Basato su CTCAE (*Criteri di Terminologia Comune per gli Eventi Avversi*) versione 3.0 (grado 3 di ipertensione è definito come "che richiede più di un farmaco o una terapia più intensa della precedente").

<sup>‡</sup>Basato su CTCAE versione 2.0 (grado 3 di ipertensione è definito come "che richiede l'inizio o l'aumento della terapia"). ND: Non disponibile

**Tabella 2** Classificazione CTCAE v 3.0 della severità dell'ipertensione

Grado	Severità
1	Evento avverso debole
2	Evento avverso moderato
3	Evento avverso severo
4	Evento avverso che mette in pericolo la vita o provoca disabilità
5	Evento avverso che provoca la morte

**Tabella 3** Classificazione dell'ipertensione secondo il JNC

Categoria	SBP mmHg		DBP mmHg
Normale	<120	e	<80
Preipertensione	120–139	o	80–89
Ipertensione, stadio 1	140–159	o	90–99
Ipertensione, stadio 2	≥160	o	≥100

SBP = pressione arteriosa sistolica (systolic blood pressure);  
DBP = pressione arteriosa diastolica (diastolic blood pressure)

Per tre decenni, il *Joint National Committee (JNC) of the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored National High Blood Pressure Education Program* ha rivisto i dati e sviluppato delle raccomandazioni per la rilevazione, la valutazione e il trattamento dell'ipertensione. La classificazione attuale definisce la BP negli adulti dai 18 anni in su come normale (<120/80 mmHg), pre-ipertensione (120-139/80-89 mmHg) che necessita di intervento nei pazienti ad alto rischio, ipertensione allo stadio I (140-159/90-99 mmHg) che necessita di intervento e ipertensione allo stadio II (≥160/100 mmHg) che necessita di intervento immediato per prevenire i sintomi acuti (**Tabella 3**). Il target di BP in pazienti trattati con inibitori della VSP è una pressione sanguigna minore di 140/90 mmHg. La raccomandazione di mantenere la BP minore di 140/90 mmHg è basata sulla prudenza ed è consistente con le linee guida del JNC. LA BP deve essere minore di 140/90 mmHg anche prima di iniziare la terapia.

Poiché l'aumento della BP è un effetto reversibile, l'interruzione o l'appropriata riduzione della dose del farmaco può essere usata per controllare l'ipertensione indotta da inibitori della VSP. Tuttavia, se l'aumento della BP è il solo effetto tossico presente, devono essere fatti tutti gli sforzi possibili per mantenere il paziente alla massima dose tollerabile [4]. L'axitinib è un potente inibitore selettivo dei recettori VEGF-1,-2 e -3 e l'ipertensione è un comune evento avverso correlato al meccanismo di azione di questo farmaco. È un effetto di classe che può essere gestito con modifiche della dose e terapia di supporto con farmaci antiipertensivi standard. Attualmente non esiste nessun marker biologico (o biomarker) per selezionare in modo appropriato i pazienti con il cancro da trattare con agenti antiangiogenici. Tuttavia, è stato ipotizzato che l'ipertensione farmaco-indotta potrebbe essere un indicatore precoce dell'attività del farmaco, da utilizzare come biomarker dell'inibizione della via di trasduzione del VEGF, e quindi associata con l'esito clinico [5].

## Obiettivi

Il progetto ha analizzato il profilo del rapporto rischio/beneficio degli inibitori VEGF bevacizumab, sunitinib, sorafenib e in particolare dell'axitinib dal punto di vista dell'ipertensione, una delle più frequenti reazioni avverse al farmaco (ADR), un effetto di classe di questo farmaco valutato come ADR di tipo A in quanto causato dal noto meccanismo d'azione e gestibile con modificazioni della dose e terapia di supporto con farmaci anti-ipertensivi standard.

Lo scopo era di descrivere la stretta connessione fra l'aumento della pressione sanguigna in pazienti con valori basali normali di BP e l'efficacia degli inibitori VEGF, focalizzando l'attenzione sull'axitinib, come esempio di valutazione rischio/beneficio di un farmaco. L'efficacia è stata valutata in termini di OS (*overall survival*, sopravvivenza complessiva), PFS (*progression free survival*, sopravvivenza libera da progressione) e ORR (*objective response rate*, tasso di risposta oggettiva).

## Metodi

È stata effettuata una revisione di documenti di sicurezza, database regolatori di sicurezza e rapporti individuali di eventi avversi, confronto tra studi clinici differenti di fase I, II e III e analisi retrospettive, di inibitori VEGF e in particolare di axitinib.

La correlazione fra l'insorgenza dell'ipertensione e la risposta terapeutica era valutata tramite OS (*overall survival*), PFS (*progression free survival*) e ORR (*objective response rate*). La sopravvivenza completa '*overall survival*' (OS) è la percentuale di persone che in uno studio o in un gruppo di trattamento sono vive per un certo periodo di tempo dopo la diagnosi di una malattia, come un tumore, o il suo trattamento. La sopravvivenza libera dalla progressione, '*progression free survival*' (PFS), è la lunghezza di tempo durante e dopo il trattamento in cui un paziente sta vivendo con una malattia che non è peggiorata. Denota la possibilità di un gruppo di individui che soffrono di tumore di essere liberi dalla progressione della malattia dopo un particolare trattamento. La PFS indica l'efficacia di un particolare trattamento. Il tasso di risposta oggettiva ('*objective response rate*', ORR) è definito come la percentuale dei pazienti che hanno sperimentato una risposta completa o parziale. La risposta completa ('*complete response*', CR) significa che tutto il tumore rilevabile è scomparso. La risposta parziale ('*partial response*', PR) corrisponde almeno al 50% di riduzione del volume totale del tumore. La PR non è di solito un beneficio a lungo termine perché una parte significativa del tumore rimane [6, 7].

Le parole-chiave che hanno guidato la ricerca dei dati in questo articolo sono correlate al target di azione: come inibitori delle chinasi, VEGF, VEGFR inibitori; alle ADR da individuare: ipertensione come ADR negli inibitori dei VEGFR; ai prodotti da considerare: bevacizumab, sunitinib, sorafenib e axitinib; e ai risultati da ottenere: ipertensione come possibile biomarker degli inibitori dei VEGFR.

## Principali fonti

Per la valutazione del sunitinib, i dati sono stati raccolti da un'analisi retrospettiva (condotta da Rini et al. [8]) che include dati raggruppati di efficacia (n=544) e sicurezza (n=4917) di quattro studi di pazienti con cancro renale metastatico trattati con sunitinib 50 mg/al giorno somministrato in un regime di 4 settimane di trattamento e 2 settimane di sospensione (regime 4/2). La pressione arteriosa è stata misurata nei giorni 1 e 28 di ogni ciclo di 6 settimane. Sono state stimate la PFS e la OS; gli esiti di efficacia e gli eventi avversi sono stati confrontati in pazienti con o senza ipertensione (SBP  $\geq 140$  mmHg o DBP  $\geq 90$  mmHg).

Per il bevacizumab, sono stati presi in considerazione i risultati dello studio multicentrico di fase III CALGB (*Cancer and Leukemia Group B*) 90206 (di Rixe et al. [9]) che ha arruolato pazienti con cancro renale metastatico precedentemente non-trattato, assegnati a ricevere in modo casuale bevacizumab (10 mg/kg intravenoso ogni 2 settimane) più interferone IFN (9 milioni di unità, sottocutaneo, tre volte alla settimana) oppure la stessa dose e regime di IFN in monoterapia. L'end point primario era l'OS, gli end point secondari la PFS, l'ORR e la sicurezza.

Per il sorafenib le informazioni sono state ottenute da uno studio di coorte monocentrico caratterizzato dal monitoraggio della pressione sanguigna a livello ambulatoriale come biomarker farmacodinamico precoce dell'inibizione della via di trasduzione del segnale VEGF da sorafenib (di Maitland, e altri). Cinquantaquattro pazienti normotesi con cancro avanzato sono stati sottoposti ad un monitoraggio ambulatoriale di 24 ore della pressione sanguigna prima e fra il giorno 6 e il giorno 10 della terapia con sorafenib. Dopo aver rilevato i cambiamenti di pressione nella prima coorte entro 10 giorni, il controllo ambulatoriale della pressione è stato fatto durante le prime 24 ore di trattamento della seconda coorte. Tutti i soggetti hanno ricevuto sorafenib 400 mg orale due volte al giorno, con un successivo aggiustamento della dose sulla base della tossicità. I soggetti sono stati sottoposti a valutazione clinica della progressione del tumore tramite tomografia computerizzata almeno ogni 8 settimane e sono rimasti sotto trattamento fino a che il sorafenib non risultasse intollerabile e la situazione clinica fosse consistente con la progressione del tumore [3].

La valutazione dell'axitinib è stata condotta tramite analisi retrospettive di vari studi. La prima analisi retrospettiva (condotta da Escudier e Gore [10]) ha preso in consi-

derazione 3 studi clinici, a braccio unico, multicentrici di fase II di axitinib che esaminavano la sua efficacia, sicurezza e caratteristiche farmaco-dinamiche in pazienti con mRCC. Nel primo studio, condotto su 52 pazienti con mRCC citochine-refrattari, i pazienti hanno ricevuto axitinib (5 mg, 2 volte al giorno) in un ciclo di 28-giorni fino alla progressione della malattia o ad una tossicità inaccettabile. Il secondo studio ha valutato 62 pazienti con RCC avanzato e refrattario che non avevano risposto alla terapia con sorafenib. Nel terzo studio, con pazienti giapponesi con mRCC refrattario a precedenti trattamenti con citochine, i pazienti (n=64) hanno ricevuto un dosaggio continuo di axitinib (dose iniziale: 5 mg 2 volte al giorno). I dati sull'axitinib sono stati valutati anche tramite un'analisi retrospettiva di 5 studi di fase II multicentrici con singolo agente axitinib, di valutazione dell'efficacia e della sicurezza dell'axitinib in tumori multipli solidi (di Rini et al. [11]), inclusi mRCC (2 studi), cancro polmonare non a piccole cellule, melanoma e cancro della tiroide. La pressione diastolica DBP  $\geq 90$  mmHg è stato il criterio comune usato per valutare l'ipertensione. Tutti i pazienti hanno ricevuto una dose iniziale di axitinib di 5 mg 2 volte al giorno in una terapia di cicli di 4-settimane. Riduzioni di dose e interruzione temporanea sono state consentite per permettere la gestione degli eventi avversi. I pazienti sono stati sottoposti a valutazione fisica e a test di laboratorio a livello basale ogni 4 settimane. Sulla base dei valori di BP, i pazienti sono stati stratificati in modo retrospettivo in 2 gruppi dopo l'inizio della terapia con axitinib: pazienti con DBP  $< 90$  mmHg (gruppo  $< 90$ ) e pazienti con almeno un valore di DBP  $\geq 90$  mmHg durante qualsiasi momento dello studio (gruppo  $\geq 90$ ). L'OS mediana, la PFS mediana, l'ORR mediano e gli eventi avversi sono stati valutati nei 2 gruppi.

## Risultati

L'analisi di questo articolo parte da una valutazione generale e dal confronto dell'incidenza dell'ipertensione nel bevacizumab, sunitinib, sorafenib e axitinib.

### Incidenza dell'ipertensione associata a bevacizumab, sorafenib, sunitinib e axitinib

Uno studio di metanalisi (condotto da Zhu et al. [12]) ha trovato un intervallo di incidenza dell'ipertensione tra il 2,7% e il 32% in pazienti che hanno ricevuto basse dosi di bevacizumab. Per pazienti sottoposti ad alte dosi di bevacizumab, l'incidenza era tra il 17,6% e il 36%. L'incidenza mediana di ipertensione di tutti i gradi era del 25% (intervallo fra 21% e 30%) (**Tabella 4**). Un altro studio (condotto da Wu et al. [13]) ha rivisto i dati di 9 studi pubblicati fra gennaio 2006 e luglio 2007, che includono un totale di 4599 pazienti con RCC o altri tumori solidi. Per i pazienti assegnati a sorafenib, l'incidenza totale dell'ipertensione di tutti i gradi o di grado alto (grado 3 o 4) era del 23,4% (IC 95% 16,0-32,9%) e del 5,7% (IC 95% 2,5-12,6%) rispettivamente. Nessuna differenza significativa è stata notata fra i pazienti con RCC o con tumori non-RCC che hanno ricevuto sorafenib. Il farmaco era associato ad un aumento significativo del rischio di ipertensione di tutti i gradi in pazienti con tumore con un rischio relativo pari a 6,11 (IC 95% 2,44-15,32;  $p < 0,001$ ) rispetto al gruppo controllo controlli (**Tabella 4**).

**Tabella 4** Incidenza dell'ipertensione della terapia VEGF-Targeted

Farmaco	Malattia	N.	Incidenza di ipertensione		Commenti
			Tutti i gradi	$\geq$ CTC Grado 3	
Sorafenib	Tumori solidi multipli	3000	23% (16-32%)	5,7% (2,5-12,6%)	No ci sono differenze fra RCC e non-RCC nell'incidenza dell'ipertensione
Sunitinib	Tumori solidi multipli	4600	22% (19-25%)	6,8% (5,3-8,8%)	Maggiore incidenza dell'HTN per RCC (in confronto con non-RCC) e dosaggio continuo (in confronto all'intermittente)
Axitinib	Tumori solidi multipli	230	55%	17%	
Bevacizumab	Tumori solidi multipli	1850	25% (21-30%)	9-16%	

### SUNITINIB

Il sunitinib (Sutent, Pfizer) è un inibitore delle tirosin-chinasi somministrato oralmente che ha come target i recettori VEGF e altri recettori tirosin-chinasici (PDGFR, KIT, FLT-3, CSF-1R e RET). Il sunitinib è stato approvato ed è attualmente la terapia iniziale standard nel trattamento dei pazienti con tumore renale avanzato. È anche associato al 34% di incidenza di ipertensione di qualsiasi grado (incluso un 13% di incidenza di ipertensione di grado 3) e l'ipertensione trattamento-indotta è stata proposta come potenziale biomarker di efficacia clinica di questo farmaco. I dati di efficacia e sicurezza sono stati raggruppati da 3 studi clinici che hanno utilizzato sunitinib come singolo agente, e l'analisi di sicurezza include in aggiunta dati ottenuti da un protocollo a largo accesso che ha arruolato più di 4.000 pazienti tramite un'analisi retrospettiva.

Le mediane di PFS e OS sono state distinte sulla base dello stato di ipertensione, definite da un massimo di SBP di almeno 140 mmHg o da un massimo di DBP di almeno 90 mmHg, e lo sviluppo dell'ipertensione trattamento-indotta è stato associato ad un migliore esito clinico. L'ORR era 54,8% in pazienti con un massimo di SBP di almeno 140 mmHg rispetto a 8,7% in pazienti senza un massimo di SBP di almeno 140 mmHg ( $p < 0,001$ ). La mediana di PFS era di 12,5 mesi (IC 95% 10,9-13,7 mesi) in confronto a 2,5 mesi (IC 95% 2,3-3,8 mesi) e la mediana di OS era di 30,9 mesi (IC 95% 27,9-33,7 mesi) in confronto a 7,2 mesi (IC 95% 5,6-10,7 mesi) negli stessi 2 gruppi, rispettivamente. Risultati simili sono stati ottenuti quando lo stato di ipertensione era definito da un massimo di DBP di almeno 90 mmHg (Tabella 5).

I risultati supportano l'ipotesi che l'ipertensione possa essere un biomarker di efficacia anti-tumorale nella popolazione dei pazienti, tuttavia lo sviluppo di ipertensione durante il trattamento con sunitinib non è né necessario né sufficiente per stabilire il beneficio clinico in tutti i pazienti. La mediana di PFS e OS è più di 4 volte maggiore in pazienti con ipertensione rispetto a pazienti senza ipertensione. Inoltre, l'ORR è 6 volte più alto in pazienti con ipertensione rispetto ai pazienti senza ipertensione [8].

In conclusione, l'ipertensione, particolarmente di grado 3, è associata con una maggiore risposta al trattamento con sunitinib nel mRCC. Una precoce ed intensa terapia antipertensiva con l'obiettivo di mantenere l'uso del sunitinib può migliorare il tasso di risposta nei pazienti e di conseguenza l'interruzione del trattamento a causa dell'ipertensione deve essere rivista. Il valore clinico di questa associazione rimane da stabilire tramite futuri studi più grandi che includano un'analisi prospettica farmacodinamica e farmacocinetica [9].

### BEVACIZUMAB

Il bevacizumab (Avastin, Genentech) è un anticorpo monoclonale che esercita i suoi effetti principalmente attraverso la prevenzione del legame con il ligando VEGF del recettore VEGFR, con inibizione del segnale di regolamentazione e prevenzione dell'angiogenesi. Il VEGF aumenta la permeabilità dei vasi stimolando il metabolismo dell'ossido nitrico endoteliale e delle prostaglandine. L'antagonismo di questo sistema causa ipertensione in più del 30% dei pazienti trattati con bevacizumab.

Lo studio CALGB 90206 di fase III di bevacizumab più interferone alfa in confronto con interferone alfa in monoterapia in pazienti con cancro renale metastatico ha arruolato 732 pazienti. La mediana del tempo di OS era di 18,3 mesi (IC 95% 16,5-22,5 mesi) per bevacizumab più IFN- $\alpha$  e 17,4 mesi (IC 95% 14,4-20,0 mesi) per IFN- $\alpha$  in monoterapia ( $p=0,97$ ).

**Tabella 5** Objective response e progression-free e overall survival mediane valutate tramite lo stato dell'ipertensione\*

Stato di ipertensione	N pazienti	Objective response rate, n (%) <sup>†</sup>	P	Progression-free survival mesi (IC 95%)	P	Overall survival mesi (IC 95%)	P
SBP $\geq$ 140 mmHg	442	242 (54,8)		12,5 (10,9-3,7)		30,9 (27,9-33,7)	
SBP <140 mmHg	92	8 (8,7)	<0,001	2,5 (2,3-3,8)	<0,001	7,2 (5,6-10,7)	<0,001
DBP $\geq$ 90 mmHg	363	208 (57,3)		13,4 (11,3-13,8)		32,2 (29,3-36,1)	
DBP <90 mmHg	171	42 (24,6)	<0,001	5,3 (4,2-7,8)	<0,001	14,9(12,2-18,2)	<0,001

\*L'ipertensione è definita da SBP  $\geq$ 140 mmHg o DBP  $\geq$ 90 mmHg.

<sup>†</sup>Risposta completa (complete response) più risposta parziale (partial response) come definite dagli investigatori secondo i Criteri di valutazione della Risposta nei Tumori Solidi (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

**Tabella 6** Esito clinico del bevacizumab più interferone alfa a seconda dello sviluppo di ipertensione di grado  $\geq 2$

Esito	Pazienti con ipertensione di grado $\geq 2^*$ (n=75)	Pazienti senza ipertensione di grado $\geq 2$ (n=291)
ORR, %	13,1	9,0
IC 95%	9,7-16,7	6,3-18,9
	p=0,95	
PFS, mesi	13,2	8,0
IC 95%	10,6-15,5	5,9-8,6
	p <0,001	
OS, mesi	41,6	16,2
IC 95%	26,3-55,1	14,2-18,7
	p <0,001	

ORR = objective response rate; PFS = progression-free survival; OS = overall survival.

\*In relazione alla terapia secondo i Common Terminology Criteria for Adverse Events (versione 3).

Vi era una maggiore insorgenza di ipertensione di grado 3 e 4 nella terapia con bevacizumab più IFN- $\alpha$  e i pazienti con ipertensione che hanno seguito questa terapia hanno avuto un significativo miglioramento della PFS e della OS rispetto ai pazienti senza ipertensione (**Tabella 6**).

I risultati finali dello studio CALGB 90206 mostrano il ruolo dell'ipertensione come biomarker di efficacia del bevacizumab [14]. L'ipertensione precoce era correlata con un miglioramento dell'OS in un'analisi retrospettiva di pazienti con cancro pancreatico (PC) trattati con bevacizumab e gemcitabina, secondo cui l'ipertensione precoce può essere un utile potenziale marker farmacodinamico predittivo in pazienti trattati con bevacizumab. Anche per il bevacizumab sono in sviluppo studi prospettici per valutare l'ipertensione come potenziale marker farmacodinamico per la sopravvivenza di pazienti [15].

### **SORAFENIB**

Il sorafenib (Nexavar, Bayer) è un inibitore multichinasico orale, che inibisce i recettori tirosin-chinasici di classe III come il recettore per il fattore di crescita delle piastrine, i recettori 1 e 2 per il VEGF, c-Kit e FLT3.

In uno studio monocentrico di coorte, Maitland et al. hanno osservato un aumento significativo della pressione sanguigna il primo giorno di terapia con sorafenib [3]. Essi hanno rilevato un aumento medio di 8,2 mmHg nella pressione sistolica e di 6,5 mmHg nella pressione diastolica entro le prime 24 ore di terapia. La stretta relazione temporale fra l'aumento della BP e la somministrazione di sorafenib, insieme all'osservazione che tutti gli altri inibitori della VSP sono capaci di indurre ipertensione, suggerisce che questa tossicità è una conseguenza della proprietà di inibizione dei recettori VEGF del sorafenib. Ci sono sostanziali variazioni nella risposta della BP al farmaco, da nessun aumento a più del doppio del valore medio di incremento osservato, e questa variazione non è spiegabile con i valori basali di BP, altre variabili cliniche o i livelli plasmatici di sorafenib. Nonostante questi interessanti risultati, attualmente è incerto se l'associazione fra ipertensione e beneficio clinico si verifichi con il sorafenib o altri inibitori della VSP meno potenti o in tumori diversi dal cancro renale o del seno [3].

### **AXITINIB**

L'axitinib (Inlyta, Pfizer) ha il nome chimico di N-metil-2-[3-((E)2-piridin-2-il-vinil)-1H-indazol-6-ilsulfanil]-benzamide. Inlyta è fornito come compresse rosse rivestite contenenti 1 mg o 5 mg di axitinib insieme con cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, sodio croscarmellose, magnesio stearato, e altri eccipienti.

L'axitinib è una piccola molecola indazolo-derivata, ed è un inibitore orale di seconda generazione dei recettori del fattore di crescita vascolare endoteliale VEGFR-1, -2, e -3, potente e altamente selettivo a concentrazioni plasmatiche terapeutiche. La proliferazione e la sopravvivenza delle cellule endoteliali, mediate dai VEGFR-1, -2, e -3, sono inibite dall'axitinib *in vitro* e in modelli animali.

La progettazione della struttura dell'axitinib ha permesso un'ottimizzazione strategica dell'elemento critico di legame della forma stretta dell'axitinib con la conformazione a 'tasca profonda' del dominio chinasi dei recettori VEGFR, con conseguente alta potenza e selettività (**Figura 1**).

Inoltre, studi in vitro hanno mostrato che l'axitinib non inibisce in modo significativo altri recettori chinasi.

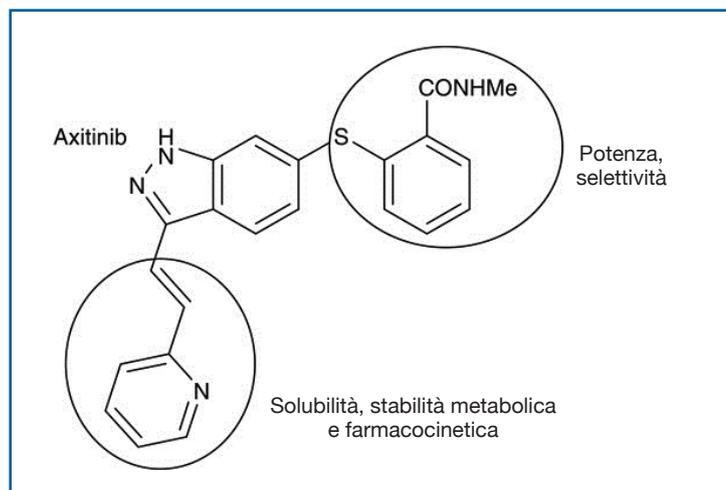
Il 27 gennaio 2012, la Food and Drug Administration americana ha approvato axitinib compresse (Inlyta) per il trattamento del cancro renale avanzato dopo fallimento di una delle principali terapie sistemiche. L'approvazione si è basata su uno studio clinico internazionale, randomizzato, in aperto, in pazienti con tumore renale avanzato. L'endpoint primario di efficacia era la *progression-free survival* (PFS). Lo studio ha arruolato 723 pazienti: 361 pazienti sono stati assegnati al gruppo che riceveva axitinib 5 mg orale 2 volte al giorno e 362 pazienti al gruppo che riceveva sorafenib 400 mg orale 2 volte al giorno. Il trattamento è stato continuato fino alla progressione della malattia, all'insorgenza di tossicità inaccettabile e/o alla revoca del consenso del paziente. Tutti i pazienti arruolati avevano un ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) performance status di 0 oppure di 1 e avevano ricevuto in precedenza una terapia sistemica che conteneva uno dei seguenti trattamenti: sunitinib, temsirolimus, bevacizumab o citochine. Lo studio ha escluso pazienti con ipertensione non controllata. L'analisi della PFS ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nei pazienti che hanno ricevuto axitinib rispetto ai pazienti trattati con sorafenib. Infatti il valore mediano nel primo gruppo era di 6,7 mesi (IC 95% 6,3-8,6) rispetto a 4,7 mesi (IC 95% 4,6-5,6) per i pazienti trattati del secondo gruppo [16].

Come riportato nell'*United States Package Insert* (USPI) pubblicato dall'FDA per Inlyta (axitinib), in uno studio clinico controllato con Inlyta per il trattamento di pazienti con RCC, l'ipertensione è stata osservata in 145/359 pazienti (40%) che avevano ricevuto il farmaco in studio e in 103/355 pazienti (29%) che ricevevano sorafenib. L'ipertensione di grado 3/4 è stata osservata in 56/359 pazienti (16%) trattati con Inlyta e in 39/355 pazienti (11%) trattati con sorafenib.

Crisi ipertensive sono riportate in 2/359 pazienti (<1%) trattati con Inlyta e in nessun paziente trattato con sorafenib. La mediana del tempo di insorgenza dell'ipertensione (pressione sistolica >150 mmHg o pressione diastolica >100 mmHg) coincideva con il primo mese dall'inizio del trattamento e aumenti della pressione sanguigna sono stati osservati non prima di 4 giorni dall'inizio della somministrazione. L'ipertensione è stata gestita con terapia antipertensiva standard. L'interruzione del trattamento con Inlyta a causa dell'ipertensione è avvenuta in 1/359 pazienti (<1%) che ricevevano Inlyta e in nessuno dei pazienti che ricevevano sorafenib.

Le reazioni avverse più comuni ( $\geq 20\%$ ) osservate a seguito del trattamento con Inlyta sono diarrea, ipertensione, affaticamento, riduzione dell'appetito, nausea, disfonia,

**Figura 1**  
Conformazione  
dell'axitinib



eritrodisestesia palmo-plantare (sindrome mano-piede), riduzione di peso, vomito, astenia e costipazione (**Tabella 7**) [17].

L'insorgenza di pressione sanguigna elevata durante il trattamento è correlata all'effetto inibitorio sul recettore VEGFR-2 con rapida inibizione della regolamentazione della via del segnale dell'ossido nitrico sintasi endoteliale e della via della proteina chinasi B implicate nella normale omeostasi vascolare.

Un'interessante associazione fra la pressione diastolica e l'efficacia clinica sembra esistere nella terapia con axitinib. In un'analisi retrospettiva del trattamento con axitinib di vari tipi di tumori, l'insorgenza di DBP maggiore o uguale a 90 mmHg è risultata associata con un aumento della OS.

Un'analisi di dati raggruppati ('*pooled analysis*') di 2 studi di fase II di axitinib nel trattamento del mRCC ha esplorato la relazione tra i parametri farmaco-cinetici, la BP e l'efficacia clinica. La risposta è stata valutata sulla base dell'ORR, della OS e dei cambiamenti nella dimensione del tumore, in termini di somma del diametro delle lesioni (*sum of lesion diameter*, SLD), secondo la definizione RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi). La DBP e l'AUC (*area under the curve*; area sotto la curva) media allo stato stazionario, durante il trattamento con axitinib, sono state usate come fattori predittivi dell'efficacia clinica in pazienti con mRCC, usando una regressione logistica.

Tramite questa metodologia, DBP  $\geq 90$  mmHg e AUC appaiono essere dei fattori predittivi indipendenti dell'efficacia clinica, con un miglioramento della risposta clinica (indicato in termini di riduzione della SLD) associata all'aumento dell'esposizione plasmatica di axitinib (AUC).

**Tabella 7** Reazioni avverse insorte nel  $\geq 10\%$  di pazienti che hanno ricevuto Inlyta o sorafenib

Reazioni avverse	Inlyta (n=359)		Sorafenib (n=355)	
	Tutti i gradi	Grado 3/4	Tutti i gradi	Grado 3/4
	%	%	%	%
Diarrea	55	11	53	7
Ipertensione	40	16	29	11
Affaticamento	39	11	32	5
Riduzione dell'appetito	34	5	29	4
Nausea	32	3	22	1
Disfonia	31	0	14	0
Eritrodisestesia palmo-plantare (sindrome mano-piede)	27	5	51	16
Riduzione del peso	25	2	21	1
Vomito	24	3	17	1
Astenia	21	5	14	3
Costipazione	20	1	20	1
Ipotiroidismo	19	<1	8	0
Tosse	15	1	17	1
Infiammazione della mucosa	15	1	12	1
Artralgia	15	2	11	1
Stomatite	15	1	12	<1
Dispnea	15	3	12	3
Dolore addominale	14	2	11	1
Mal di testa	14	1	11	0
Dolore alle estremità	13	1	14	1
Rash	13	<1	32	4
Proteinuria	11	3	7	2
Disgeusia	11	0	8	0
Pelle secca	10	0	11	0
Dispepsia	10	0	2	0
Prurito	7	0	12	0
Alopecia	4	0	32	0
Eritema	2	0	10	<1

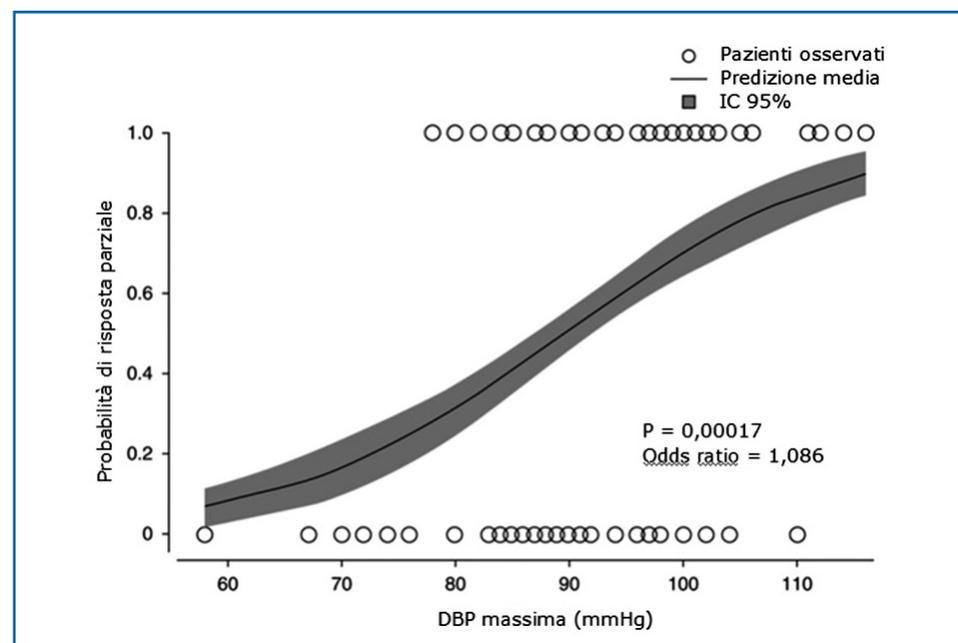
Un miglioramento della risposta clinica era associato con variazioni importanti della DBP. Si è osservato che la probabilità di sperimentare una Risposta Parziale (*partial response*, PR) da parte dei pazienti aumenta con l'aumentare del massimo di DBP ( $p < 0,05$ ), con conseguente aumento dell'86% della probabilità di raggiungere una PR per ogni aumento di 10 mmHg della DBP ( $p < 0,05$ ) (**Figura 2**). Nei pazienti con almeno una misurazione di DBP  $\geq 90$  mmHg durante il trattamento con axitinib ( $p < 0,05$ ) anche la OS risulta più lunga, con un valore mediano di 130 settimane nei pazienti con DBP  $\geq 90$  mmHg rispetto a solo 42 settimane per i pazienti con DBP  $< 90$  mmHg. In uno studio giapponese di fase II, i pazienti con almeno un valore leggibile registrato di DBP  $\geq 90$  mmHg durante i primi 28 giorni di trattamento avevano una PFS significativamente più lunga rispetto ai pazienti senza DBP  $\geq 90$  mmHg (PFS mediana 14,6 vs 9,8 mesi;  $p = 0,02$ ). Questi dati suggeriscono che nei pazienti con mRCC, l'insorgenza di DBP  $\geq 90$  mmHg durante il trattamento con axitinib non è semplicemente un riflesso degli alti livelli del farmaco e quindi può avere un interesse clinico e deve essere studiata come un possibile biomarker prognostico [18].

Un altro studio retrospettivo prende in considerazione 5 studi di fase II che hanno come singolo agente axitinib per il trattamento di 4 tipi differenti di tumore, inclusi il mRCC, il cancro polmonare non a cellule piccole e il tumore della tiroide. Tutti i pazienti avevano valori basali di BP  $\leq 140/90$  mmHg e sono stati stratificati in 2 gruppi sulla base delle misurazioni di BP dopo l'inizio della terapia: quelli con DBP  $< 90$  mmHg durante la terapia e quelli con almeno un valore di DBP  $\geq 90$  mmHg. Anche in questo studio sono stati determinati l'*overall survival* mediana (mOS), la *progression-free survival* mediana (mPFS), l'*objective response rate* (ORR) e gli eventi avversi. Sono stati valutati 230 pazienti. In una '*pooled analysis*' di OS (eventi  $n = 140$ ), è stata riscontrata una riduzione significativa del rischio relativo di morte dei pazienti nel gruppo con BP  $\geq 90$  mmHg rispetto al gruppo con BP  $< 90$  mmHg (**Tabella 8**).

Nella '*pooled analysis*', l'ORR era significativamente più alto nel gruppo con DBP  $\geq 90$  mmHg confrontato con il gruppo con DBP  $< 90$  mmHg (43,9% rispetto a 12,0%;  $p < 0,001$ ).

La maggiore differenza nella risposta tumorale fra i 2 gruppi è stata osservata nei pazienti con mRCC refrattario alle citochine (65,6% rispetto a 10,5%, gruppo con DBP  $\geq 90$  mmHg in confronto a gruppo con DBP  $< 90$  mmHg, rispettivamente;  $p < 0,001$ ). In tutti e 5 gli studi clinici presi singolarmente, l'ORR era numericamente più alto nei pazienti del gruppo DBP  $\geq 90$  mmHg in confronto al gruppo con DBP  $< 90$  mmHg (**Tabella 9**).

**Figura 2**  
Probabilità di risposta parziale rispetto ad massimo di pressione diastolica (DBP)



**Tabella 8** Overall, progression-free survival, ORRs nel gruppo con DBP <90 e nel gruppo con DBP ≥90 mmHg

Tipo di tumore	N.	Pazienti per gruppo di DBP a					
		Overall survival mediana, %		Progression-free survival mediana, %		Objective response rateb, %	
		<90 mmHg	≥90 mmHg	<90 mmHg	≥90 mmHg	<90 mmHg	≥90 mmHg
Melanomac	29	4,6	8,7	2,3	5,9	20,0	21,4
mRCC refrattario al sorafenib[10]	61	11,6	14,7	5,8	5,7	9,7	36,7
NSCLC [11]	30	12,8	ND	5,0	2,2	5,9	15,4
mRCC refrattario alle citochine [8]	51	18,4	28,1	7,9	21,4	10,5	65,6
Cancre della tiroide [12]	59	ND	29,2	14,5	13,1	16,7	48,8
Pooled analisi	230	14,9	25,8	7,1	10,2	12,0	43,9

ND = non disponibile.

<sup>a</sup>Numero dei pazienti con misurazione di dBP che incontrano i criteri di inclusione nell'analisi della DBP.

<sup>b</sup>Rapporto dei pazienti che hanno sperimentato una risposta complete o parziale.

<sup>c</sup>Fruehauf et al., manoscritto in preparazione

I dati raggruppati del trattamento con axitinib come agente singolo suggeriscono che gli eventi avversi di grado 3/4 sono simili nei due gruppi di DBP, con l'eccezione dell'ipertensione, la sindrome mano-piede e l'artralgia, che sono stati riportati più spesso nel gruppo con DBP ≥90 mmHg rispetto al gruppo con DBP <90 mmHg (**Tabella 9**) [18].

L'Investigational Drug Steering Committee of the National Cancer Institute ha riunito un gruppo interdisciplinare di esperti in tossicità cardiovascolare per valutare questo problema, creare delle raccomandazioni per il *Cancer Therapy Evaluation Program* su ulteriori

**Tabella 9** Tutti i gradi e gradi grado 3/4 di eventi avversi non ematologici di interesse clinico, indipendentemente dalla causalità: pooled analysis

Evento	N. di pazienti per gruppi di DBP			
	Tutti i gradi		Grado 3/4	
	<90 mmHg	≥90 mmHg	<90 mmHg	≥90 mmHg
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Affaticamento	69 (69)	107 (82)	18 (18)	19 (15)
Iipertensione	30 (30)	97 (75)	7 (7)	31 (24)
Diarrea	47 (47)	93 (72)	9 (9)	14 (11)
Nausea	46 (46)	76 (58)	3 (3)	3 (2)
Anoressia	42 (42)	64 (49)	4 (4)	2 (2)
Perdita di peso	27 (27)	55 (42)		
Costipazione	29 (29)	50 (38)		
Mal di testa	24 (24)	50 (38)	4 (4)	3 (2)
Tosse	18 (18)	48 (37)		
Raucedine	20 (20)	46 (35)		
Vomito	26 (26)	39 (30)	3 (3)	2 (2)
Insonnia	12 (12)	36 (28)		
Mucosite	16 (16)	34 (26)		
Pelle secca	11 (11)	33 (25)		
Respiro corto	18 (18)	33 (25)		
Sindrome mano-piede	9 (9)	32 (25)	1 (1)	14 (11)
Depressione	16 (16)	25 (19)		
Brucciore di stomaco	11 (11)	25 (19)		
Ipotiroidismo	17 (17)	25 (19)		
Stomatite	16 (16)	25 (19)	2 (2)	3 (2)
Artralgia	7 (7)	24 (18)	0	5 (4)
Rash	4 (4)	24 (18)		
Dolore alle spalle	5 (5)	24 (18)		
Proteinuria	12 (12)	23 (18)		
Dispnea	21 (21)	22 (17)	6 (6)	10 (8)
Disidratazione	12 (12)	20 (15)		
Astenia/debolezza	5 (5)	5 (4)	1 (1)	1 (1)

studi e per strutturare un approccio di gestione della sicurezza per i medici. Il gruppo ha rivisto la letteratura pubblicata sulla pressione sanguigna, l'ipertensione e specifici inibitori della VSP e gli abstract dei maggiori convegni, condividendo l'esperienza sullo sviluppo degli inibitori della VSP; infine ha stabilito dei principi di cura dell'ipertensione. Il gruppo ha stilato un rapporto che include 4 raccomandazioni cliniche per permettere al maggior numero possibile di pazienti di ricevere inibitori della VSP in modo sicuro ed efficace:

- 1) condurre e documentare una valutazione formale del rischio di potenziali complicazioni cardiovascolari;
- 2) riconoscere che l'ipertensione pre-esistente è più comune nei pazienti malati di tumore e deve essere identificata prima dell'inizio della terapia con inibitori della VSP;
- 3) monitorare attivamente la BP durante tutto il trattamento con una valutazione più frequente durante il primo ciclo di trattamento;
- 4) gestire la BP con l'obiettivo di raggiungere un valore minore di 140/90 mmHg per la maggior parte dei pazienti (e per ridurre il rischio, obiettivi pre-determinati in pazienti con specifici fattori di rischio cardiovascolari pre-esistenti).

L'appropriata selezione degli agenti, dei dosaggi e della programmazione dei follow-up favorisce il mantenimento della terapia con inibitore della VSP evitando le complicazioni associate con un eccessivo e prolungato aumento della BP [4].

## Esempi di rapporti di farmacovigilanza: case report

Sono descritti e analizzati alcuni esempi di singoli rapporti di sicurezza (*Individual Case Safety Report*, ICSR) recentemente inseriti nel database di farmacovigilanza della Pfizer per il sunitinib (Sutent, Pfizer) e l'axitinib (Inlyta, Pfizer) con ipertensione come ADR.

### Sunitinib

#### *Caso 1:*

**Reporter:** medico

**Paziente:** paziente adulto con tumore gastrointestinale

**Prodotto sospetto:** sunitinib malate

**Evento:** ipertensione

**Descrizione:** Un paziente adulto con nessuna storia clinica di ipertensione è stato arruolato in uno studio clinico di fase II e ha ricevuto sunitinib malate, orale, 50 mg al giorno. Al momento dell'evento il paziente era nel ciclo 28. Il paziente stava ricevendo in concomitanza vitamina B12. Dopo 3 anni di terapia, il paziente è stato ammesso in ospedale a causa di ipertensione, con pressione sanguigna di 165/113 mmHg ed è stato trattato con Betaloc (metoprololo tartrato) compresse. Poiché il paziente non tollerava questo farmaco antipertensivo e aveva mal di testa e vertigini, il trattamento è stato cambiato con nifedipina. La terapia con sunitinib malate è stata continuata in quanto la pressione sanguigna era sotto controllo. La tomografia computerizzata cerebrale non ha rilevato alcuna lesione. Il paziente è guarito dall'evento ed è stato dimesso.

**Valutazione dell'investigatore:** Secondo l'opinione dell'investigatore, vi era una ragionevole possibilità che l'evento fosse correlato al prodotto sospetto e non correlato ad alcuna procedura clinica.

**Valutazione dello Sponsor:** D'accordo con l'investigatore, l'Azienda ha considerato che, sulla base della compatibilità con il profilo di sicurezza noto del Sutent e sulla base di una plausibile associazione temporale, ci fosse una ragionevole possibilità per l'associazione tra l'evento avverso ipertensione e il farmaco sospetto sunitinib malate, mentre l'evento è stato considerato non correlato ad alcuna procedura clinica.

#### *Caso 2:*

**Reporter:** medico

**Paziente:** adulto, anziano, con cancro renale metastatico

**Farmaco sospetto:** sunitinib malate

**Evento:** ipertensione

**Descrizione:** Un paziente anziano con una storia clinica di insufficienza cardiaca congestizia, diabete, cancro renale, infarto miocardico, iperlipidemia e obesità è stato arruolato in uno studio clinico di fase II e ha ricevuto sunitinib malate (SUTENT) orale

25 mg (in un regime 4/2). I farmaci concomitanti ricevuti includono: metoprololo, valsartan, gliburide, furosemide e aspirina. Dopo un anno di trattamento, il paziente è stato ammesso all'ospedale con ipertensione severa ed è stato dimesso dopo 3 giorni. Il paziente è stato trattato con nifedipina per controllare l'ipertensione. Il Sutent è stato interrotto temporaneamente per 4 giorni a causa dell'evento e poi è stato risomministrato alla dose di 25 mg. Il paziente è guarito dall'evento ipertensione.

**Valutazione dell'investigatore:** L'investigatore ha stabilito che non c'era una ragionevole possibilità che l'evento ipertensione fosse correlato al farmaco sospetto sunitinib o ad una procedura clinica. L'investigatore ha considerato l'evento causato dalla storia clinica del paziente.

**Valutazione dello Sponsor:** Diversamente dall'opinione dell'investigatore, l'Azienda ha ritenuto che anche se la storia clinica di ipertensione del paziente rappresentasse un importante fattore confondente nella valutazione del nesso di causalità, una ragionevole possibilità che l'ipertensione fosse correlata con il farmaco sospetto sunitinib non poteva essere esclusa, sulla base della compatibilità del profilo di sicurezza noto del Sutent e sulla base di una plausibile associazione temporale.

## Axitinib

### *Caso 1:*

**Reporter:** medico

**Paziente:** adulto, anziano, con cancro renale metastatico

**Prodotto sospetto:** axitinib

**Eventi:** mal di testa, ipertensione

**Descrizione:** Un paziente anziano è stato arruolato in uno studio clinico di fase II e ha ricevuto axitinib, orale, 5 mg 2 volte al giorno per cancro renale metastatico. Il paziente aveva una storia clinica di nefrectomia sinistra, ipertensione e isterectomia. I farmaci concomitanti ricevuti includevano: acido acetilsalicilico, minerali e vitamine, enalapril, losartan e atorvastatina. Il paziente si è recato al pronto soccorso locale il giorno dopo la prima somministrazione di axitinib, a causa del mal di testa e della pressione sanguigna elevata. È stato ammesso in ospedale per il controllo del dolore del mal di testa e per modificare il trattamento dell'ipertensione. Il paziente ha subito una puntura lombare e una tomografia computerizzata cerebrale che sono risultate negative. Ha ricevuto morfina per il mal di testa e sono stati apportati dei cambiamenti nella terapia di controllo della pressione sanguigna: la dose di losartan è stata aumentata ed è stato aggiunto il carvedilolo. Il paziente è stato dimesso. Il farmaco sospetto è stato temporaneamente interrotto a causa degli eventi e il paziente è guarito dopo pochi giorni.

**Valutazione dell'investigatore:** L'investigatore ha considerato che non vi era una ragionevole possibilità che l'evento mal di testa fosse correlato al farmaco axitinib mentre vi era una ragionevole possibilità che l'ipertensione fosse correlata con il farmaco sospetto. Entrambi gli eventi non erano correlati ai farmaci concomitanti o ad alcuna procedura clinica.

**Valutazione dello Sponsor:** In accordo con l'investigatore, l'azienda ha ritenuto ragionevole una possibile associazione tra l'evento ipertensione e il farmaco sospetto axitinib, sulla base dell'associazione temporale farmaco-evento e del *dechallenge* positivo. L'evento mal di testa era da considerarsi una diretta conseguenza dell'ipertensione e non causata direttamente dall'axitinib.

### *Caso 2:*

**Reporter:** medico

**Paziente:** adulto, anziano, con cancro renale metastatico

**Farmaco sospetto:** axitinib

**Evento:** ipertensione improvvisa

**Descrizione:** Un paziente anziano è stato arruolato in uno studio clinico di fase II e ha ricevuto axitinib orale 3 mg due volte al giorno per il cancro renale metastatico. Il paziente era trattato con i seguenti farmaci concomitanti: carvedilolo, idroclorotiazide e lisinopril per l'ipertensione, allopurinolo per la gotta, acido acetilsalicilico come profilassi di eventi cardiovascolari e levotiroxina per ipotiroidismo. Il paziente

era stato in buone condizioni fino a due giorni prima dell'evento (circa 7 mesi dopo l'inizio della terapia con axitinib) quando ha notato una pressione sanguigna elevata di 150/113 mmHg. Il paziente ha ricevuto istruzioni di prendere una dose extra di 50 mg di idroclorotiazide. La pressione sanguigna è diminuita ma era ancora elevata (150/110 mmHg) e il paziente lamentava un debole mal di testa e uno spasmo muscolare dell'occhio. Il paziente è stato successivamente portato al pronto soccorso con una pressione sanguigna di 215/120 mmHg. Ha ricevuto labetalolo intravenoso e la pressione sanguigna si è ridotta. Sono state effettuate le seguenti indagini diagnostiche: elettrocardiogramma, analisi delle urine, tomografia computerizzata della testa e ecocardiogramma bidimensionale, tutti con risultati irrilevanti. Il paziente è stato tenuto in osservazione nella notte e poi è stato dimesso. All'esame fisico il paziente non presentava deficit neurologico e l'unico dato anormale era l'aumento della pressione sanguigna. Il farmaco era stato sospeso a partire dall'insorgenza dell'evento. Il paziente non ha avuto altri episodi di aumento di pressione arteriosa e l'axitinib è stato ricominciato alla dose ridotta di 2 mg due volte al giorno. Il paziente è guarito dall'evento e non ha avuto ulteriori episodi.

**Valutazione dell'investigatore:** L'investigatore ha considerato che non vi era una ragionevole possibilità che l'evento ipertensione improvvisa fosse correlato all'axitinib, ad alcuna procedura clinica o ai farmaci concomitanti.

**Valutazione dello Sponsor:** Sulla base delle informazioni disponibili, la plausibile associazione temporale farmaco-evento, il dechallenge positivo e la risoluzione dell'evento dopo la riduzione della dose di axitinib, l'Azienda ha stabilito che la possibilità che il farmaco sospetto axitinib possa aver causato l'ipertensione improvvisa non potesse essere esclusa.

## Discussione e conclusioni

Lo studio dei biomarker predittivi della risposta della terapia antiangiogenica rappresenta un'importante priorità. Nonostante gli inibitori dei recettori VEGF abbiano un'ampia attività antitumorale, attualmente non esistono dei biomarker validati che permettano l'appropriata selezione dei pazienti con tumore per la terapia antiangiogenica. Da recenti studi conclusi di fase I-III, sono emersi un certo numero di potenziali biomarker, circolatori e tissutali sistemici. Alcuni di questi sono misurati a livelli basali (per esempio il polimorfismo dei VEGF) e altri sono misurati durante il trattamento (come l'ipertensione, molecole circolanti angiogeniche o il collagene IV).

Un biomarker è un indicatore biologico o di derivazione biologica (come un metabolita biologico dell'organismo) di un processo, un evento, o una condizione (come l'invecchiamento, la malattia, o l'esposizione ad una sostanza tossica). Un biomarker prognostico fornisce informazioni circa l'esito complessivo del cancro nei pazienti, indipendentemente dalla terapia. Un biomarker predittivo può essere usato nella terapia avanzata per stimare la risposta o la sopravvivenza di uno specifico paziente trattato con uno specifico farmaco rispetto ad un altro. Un biomarker farmacodinamico è un biomarker i cui cambiamenti dopo il trattamento sono associati alla modulazione di un definito target biologico. Se il cambiamento biologico si traduce in un beneficio clinico nel paziente può essere accertato solo se il biomarker è correlato con l'esito del trattamento (biomarker predittivo). Nonostante siano emersi numerosi biomarker farmacodinamici, sono stati fatti scarsi progressi nella validazione di biomarker prognostici e predittivi. Il biomarker ideale dovrebbe essere un parametro di semplice rilevazione e di basso costo, dovrebbe riflettere l'inibizione del target progettato ed essere presente a livello basale nel paziente o rilevabile subito dopo l'inizio della terapia.

Il biomarker farmacodinamico maggiormente usato è l'aumento della pressione sanguigna (ipertensione), un effetto sistemico della maggior parte degli agenti antiangiogenici. L'ipertensione è stata osservata in pazienti con tumore trattati con agenti anti-VEGF ed è clinicamente gestibile nella maggior parte dei casi con una terapia antipertensiva [19].

Esempi di agenti che hanno come target l'inibizione della via di trasduzione del segnale nel trattamento del tumore e in particolare del mRCC commercializzati negli Stati Uniti sono il bevacizumab (Avastin, Genentech), il sorafenib (Nexavar, Bayer), il sunitinib (Sutent, Pfizer) e l'axitinib (Inlyta, Pfizer), l'ultimo agente antiangiogeni-

co recentemente approvato dall'FDA. Sulla base dei risultati descritti in letteratura sull'uso di questi agenti, è chiaro che quasi tutti i pazienti sottoposti al trattamento sperimentano un aumento della pressione arteriosa anche se non precedentemente diagnosticati con ipertensione.

Come già descritto, numerosi studi hanno valutato l'ipertensione come biomarker predittivo dell'efficacia della terapia antiangiogenica. Analisi retrospettive hanno valutato la relazione fra l'ipertensione e l'esito clinico nei pazienti trattati con sunitinib, bevacizumab, sorafenib o axitinib, riportando relazioni simili. In generale, nelle analisi che correlano la BP con l'esito, non c'è un metodo standardizzato di categorizzare i pazienti con aumento di BP o ipertensione durante la terapia antiangiogenica.

Vari studi hanno utilizzato diversi criteri per definire la BP elevata, includendo: valori  $\geq 140/90$  mmHg,  $>150/100$  mmHg [14, 15], un incremento nella DBP di  $>20$  mmHg dei valori basali [20], oppure classificando l'ipertensione secondo i criteri NCI CTCAE o NCI CTC [21, 22]. Questi metodi hanno delle limitazioni intrinseche. La soglia di DBP  $\geq 90$  mmHg impiegata nello studio retrospettivo di fase II con axitinib come singolo agente è utilizzata comunemente nella pratica clinica per la determinazione di variazioni cliniche rilevanti della pressione [22] ed è stata utilizzata anche per valutare l'ipertensione come biomarker di efficacia del sunitinib [8]. Un limite nella scelta della soglia di DBP  $\geq 90$  mmHg è che in tale studio sono stati inclusi i pazienti con una DBP basale di 90 mmHg (il 3% nel gruppo  $<90$ ; il 7% nel gruppo  $\geq 90$ ); perciò in questi pazienti una DBP di 90 mmHg non può essere caratterizzata in modo definitivo come trattamento-indotta.

Nonostante le differenze nelle metodologie usate e le loro limitazioni, i risultati ottenuti nei vari studi indicano che l'elevata BP durante il trattamento con inibitori dell'angiogenesi è correlata con un miglioramento degli esiti.

Attualmente, tutte le analisi di BP o ipertensione nella terapia antiangiogenica sono state retrospettive. In particolare, gli studi retrospettivi di axitinib dimostrano che in 5 studi clinici, in differenti tipi di tumori, l'axitinib è ben tollerato. I pazienti nel gruppo  $\geq 90$  mmHg hanno avuto un incremento dell'incidenza dell'ipertensione di grado 3/4, di sindrome mano-piede, artralgia, comunemente riportati come eventi avversi negli inibitori VEGF/VEGFR. La BP trattamento-indotta secondaria agli inibitori VEGF/VEGFR è generalmente asintomatica e gestibile con una terapia antipertensiva standard o la riduzione delle dosi.

L'uso di agenti che hanno come target il VEGF richiede una precoce ed appropriata gestione della BP in modo da assicurare che i pazienti ricevano il miglior dosaggio della terapia, minimizzando la possibilità di ipertensione trattamento-correlata. Secondo lo studio retrospettivo di fase II con axitinib come singolo agente, i pazienti nel gruppo  $\geq 90$  mmHg hanno una mediana di OS più lunga, indipendentemente dall'uso basale o durante lo studio di antipertensivi, rispetto ai pazienti del gruppo  $<90$  mmHg. Perciò, l'uso di farmaci antipertensivi non sembra annullare il beneficio clinico osservato con DBP  $\geq 90$  mmHg.

In conclusione, la terapia con axitinib è generalmente ben tollerata e dimostra un'incoraggiante attività antitumorale nei pazienti con mRCC. L'ipertensione è comunemente osservata nella terapia con agenti antiangiogenici ed è gestibile con agenti antipertensivi, se necessario.

Effettivamente, la sopraccitata analisi retrospettiva su vari tipi di tumore ha osservato che l'insorgenza di pressione sanguigna diastolica maggiore di 90 mmHg dopo trattamento con axitinib sembra essere associata con una più lunga sopravvivenza complessiva, suggerendo che lo sviluppo di una pressione arteriosa alta può rappresentare un biomarker predittivo di buon esito clinico. La potenziale associazione tra efficacia dell'axitinib e DBP è attualmente in fase di valutazione, con risultati preliminari promettenti. Questa ipotesi necessita di una validazione in studi futuri prospettici.

Il posto dell'axitinib nella terapia oncologica e il suo ruolo futuro come farmaco nel trattamento del mRCC saranno maggiormente delucidati nei 2 studi in larga scala di fase III in corso, su questo tipo di tumore.

In fine, gli agenti che inibiscono la via di trasduzione del VEGF hanno rivoluzionato il trattamento dei tumori avanzati e in particolare del RCC. L'ipertensione come evento

avverso è stata ampiamente riconosciuta e caratterizzata in questa popolazione di pazienti. I dati preliminari indicano che lo sviluppo dell'ipertensione trattamento-indotta sembra associata con un miglioramento degli esiti clinici di questa classe di agenti. Ulteriori studi prospettici sono necessari per valutare il meccanismo di questo fenomeno, per caratterizzare il fenotipo e il genotipo dei pazienti associato all'ipertensione e per iniziare a capire come sfruttare efficacemente questa osservazione per il beneficio dei pazienti.

#### *Ringraziamenti*

Un ringraziamento particolare a Paolo Pierfederici (MD, PSSR, WSRO, Pfizer) e Gianluigi Moroni (MD, PSSR, WSRO, Pfizer) per il loro supporto e la loro collaborazione.

#### *Abbreviazioni*

ADR (reazione avversa al farmaco, adverse drug reaction)  
 AE (evento avverso, adverse event)  
 CI (intervallo di confidenza, confidence interval)  
 CALGB (Cancro e Leucemia Gruppo B, Cancer and Leukemia Group B)  
 CTC (Criteri Comuni di terminologia, Common Terminology Criteria)  
 CTCAE (Criteri Comuni di terminologia per gli Eventi Avversi, Common Terminology Criteria for Adverse Events)  
 DBP (Pressione sanguigna diastolica, Diastolic Blood Pressure)  
 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance status)  
 HTN (ipertensione, hypertension)  
 ICSR (Rapporto individuale di un caso di sicurezza, Individual Case Safety Report)  
 JNC (Joint National Committee)  
 mRCC (cancro renale metastatico, metastatic renal cell cancer)  
 NCI (National Cancer Institute)  
 NSCLC (Cancro polmonare non a cellule piccole, Non-small-cell lung cancer)  
 ORR (Tasso di risposta obiettivo, Objective response rate)  
 OS (sopravvivenza totale, overall survival)  
 PR (Risposta parziale, Partial response)  
 PFS (Sopravvivenza libera dalla progressione, Progression free survival)  
 RECIST (Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi, Response evaluation criteria in solid tumors)  
 SBP (pressione arteriosa sistolica, systolic blood pressure)  
 SLD (somma del diametro delle lesioni, sum of lesion diameter)  
 VEGF (Fattore di crescita endoteliale vascolare, Vascular endothelial growth factor)  
 VEGFR (Recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare, Vascular endothelial growth factor receptor)  
 VSP (Via di trasduzione del segnale del fattore di crescita endoteliale vascolare, Vascular endothelial growth factor signaling pathway)

## **Bibliografia**

- [1] Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*, 2003; 9: 669-76.
- [2] Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 1011-27.
- [3] Humphreys BD, Atkins M. Rapid development of hypertension by sorafenib: toxicity or target? *Clin Cancer Res*, 2009; 15: 5947-9.
- [4] Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. Initial Assessment, Surveillance, and Management of Blood Pressure in Patients Receiving Vascular Endothelial Growth Factor Signaling Pathway Inhibitors. *J Natl Cancer Inst*, 2010; 102: 596-604.
- [5] Roodhart JM, Langenberg MH, Witteveen E, et al. The molecular basis of class side effects due to treatment with inhibitors of the VEGF/VEGFR pathway. *Curr Clin Pharmacol*, 2008; 3: 132-43.
- [6] <http://cancerguide.org/endpoints.html>
- [7] <http://www.cancer.gov/drugdictionary>
- [8] Rini BI, Cohen DP, Lu DR, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst*, 2011; 103: 763-73.
- [9] Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, et al. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncol*, 2007; 8: 975-84.
- [10] Escudier B, Gore M. Axitinib for the Management of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Drugs R D* 2011; 11: 13-126.
- [11] Rini BI, Wilding G, HudesG, et al. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009; 27: 4462-8.
- [12] Zhu X, Shenhong W, Dahut WL, et al. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 2007; 49: 186-93.

- [13] Wu S, Chen JJ, Kudelka A, et al. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Oncol*, 2008; 9: 117-23.
- [14] Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. CALGB 90206 Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 2137-43.
- [15] Friberg G, Kasza K, Vokes EE, Kindler HL. Early hypertension as a potential pharmacodynamic marker for survival in pancreatic cancer patients treated with bevacizumab and gemcitabine. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 16S (Abstr 3020).
- [16] FDA note: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm289439.htm>
- [17] USPI of axitinib (INYLTA) [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/202324lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202324lbl.pdf)
- [18] Rini BI, Schiller JH, Fruehauf JP, et al. Diastolic blood pressure as a biomarker of axitinib efficacy in solid tumors. *Clin Cancer Res*, 2011; 17: 3841-9.
- [19] Jain RK, Duda DG, Willett CG, et al. Biomarkers of response and resistance to antiangiogenic therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009; 6: 327-38.
- [20] Dahlberg SE, Sandler AB, Brahmer JR, et al. Clinical course of advanced non-small-cell lung cancer patients experiencing hypertension during treatment with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel on ECOG 4599. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 949-54.
- [21] Ravaud A, Sire M. Arterial hypertension and clinical benefit of sunitinib, sorafenib and bevacizumab in first and second-line treatment of metastatic renal cell cancer. *Ann Oncol*, 2009; 20: 966-7.
- [22] US Department of Health and Human Services. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) [updated 2003].



## Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2010-2011

## Monitoraggio delle reazioni avverse da farmaco nei Pronto Soccorso lombardi

Stefano Stabile, Filomena Di Sessa, Lucia Prestini, Federica Rotondo, Giuseppe Vighi

Ospedale Niguarda Ca'Granda, Milano

### PAROLE CHIAVE

Pharmacovigilance  
Adverse drug events  
Adverse drug reactions  
Emergency department  
Hospitalization

### Abstract

**Background:** In U.S.A and Europe, over the past decade, much has been done to improve the post-marketing drug surveillance and pharmacovigilance systems. Adverse drug events (ADEs) have a considerable negative impact on healthcare costs. In western countries, ADEs cause 3% to 5% of all hospital admission and are responsible for about 5% to 10% of in-hospital costs.

**Objective:** The aim of this study was to analyze the impact of ADEs on Emergency-department accesses, using data from MEREAFaPS project. This could help in minimizing ADEs incidence in the population and in increasing awareness about drug safety.

**Results:** Elderly patients were the most exposed group to ADEs, the same as women. Gastrointestinal disorders were the most common severe ADEs. Acetylsalicylic acid and warfarin were the two drugs most involved in severe cases. Furthermore, 22.23% of severe ADEs and 33.33% of ADEs-related deaths were classified as avoidable.

**Conclusion:** Old age is the major risk factor for ADEs. Pharmacokinetics changes, polytherapy, and comorbidity in elderly are probably the causes of this higher susceptibility, highlighting the need of more careful drug use. Moreover, an improvement of practitioners and health professionals knowledge on drug safety is warranted.

### Introduzione

La farmacovigilanza oltre a garantire la sorveglianza continua dei farmaci in commercio con l'obiettivo di ridurre l'incidenza delle reazioni avverse a farmaci (ADR), gioca un ruolo molto importante nell'educare a un corretto utilizzo dei farmaci sia la popolazione generale che gli operatori sanitari quali i medici prescrittori. Sulla spinta dei casi *cerivastatina*, *rofecoxib* e *rosiglitazone* nella passata decade, sia negli Stati Uniti che in Europa molto è stato fatto a livello organizzativo nonché legislativo per migliorare i servizi e le reti di farmacovigilanza sul territorio [1]. Tali miglioramenti hanno permesso di garantire un costante monitoraggio del rapporto rischio/beneficio per ogni farmaco, controllando che questo sia effettivamente sempre a favore della popolazione. Occorre inoltre sottolineare come le ADR abbiano un forte impatto negativo sulla società, sia in termini di salute dei pazienti che sui costi sanitari [2]. Infatti, secondo dati EMA (*European Medical Agency*) relativi al 2011, è stato stimato che il costo sociale derivante dalle ADR in tutta la comunità europea si aggiri attorno ai 79 miliardi di

Corrispondenza: Stefano Stabile, e mail: stefano.stabile1@studenti.unimi.it, qualita@ospedaleniguarda.it

euro l'anno. Da questo punto di vista, la farmacovigilanza consente di ridurre l'impatto sociale delle ADR sia migliorando il benessere dei pazienti che riducendo i costi e ottimizzando le spese in sanità.

Secondo la definizione EMA contenuta in Eudralex Vol. 9 e ripresa dalla normativa italiana 219/2006 in materia di farmacovigilanza rivolta a prodotti medicinali ad uso umano, per *evento avverso da farmaco (ADE)* si intende un "qualsiasi evento medico non desiderato che insorga in un paziente o in un soggetto incluso in uno studio clinico a cui venga somministrato un medicamento, che non necessariamente abbia una relazione di causalità con il trattamento" (articolo 2(m) della direttiva 2001/20/EC). Ne risulta dunque come possa essere considerato un ADE un "qualsiasi segno (per esempio alterazione di un parametro di laboratorio), sintomo o patologia sfavorevole e indesiderato associato temporalmente con l'utilizzo di un medicamento, che sia o meno considerato correlato al medicamento stesso". Questa definizione comprende dunque una vasta gamma di incidenti che possono occorrere durante una terapia farmacologica quali errori medici, traumatismi, sovradosaggi di farmaco. Sempre da Vol.9A per "reazione avversa a farmaco" si intende invece una "reazione nociva e non intenzionale a un medicinale impiegato alle dosi normalmente somministrate all'uomo a scopi profilattici, diagnostici o terapeutici o per ripristinare, correggere o modificare le funzioni fisiologiche". Ne deriva dunque come in questo caso vi debba essere, in accordo con le linee guida ICH-E2A, quantomeno un legittimo dubbio di causalità intercorrente tra l'utilizzo del farmaco e l'evento avverso riportato. L'eventuale utilizzo *off-label* dei farmaci è dunque compreso in quest'ultima definizione.

Secondo le più recenti stime il numero di individui over-60 a livello mondiale è destinato a raddoppiare nel giro di pochi anni, passando dagli attuali 756 milioni di persone a 1.400 milioni nel 2030. In Italia la popolazione di over-65 è attualmente stimata a circa il 19% del totale e con la prospettiva futura di un continuo ed inesorabile aumento [3, 4]. In particolare è stimato come nel 2050 il 34,6% circa della popolazione totale si concentrerà nella fascia d'età sopra i 65 anni [4].

I soggetti anziani sono colpiti da più patologie che richiedono l'uso contemporaneo di più farmaci: la politerapia è un importante fattore di rischio per l'insorgenza di ADR, specialmente in soggetti con alterazioni fisiologiche o patologiche che possono comportare modifiche nella farmacocinetica dei farmaci [5] assunti anche a scopo preventivo e/o profilattico. Ne deriva una maggiore possibilità di interazione tra farmaci con possibili effetti inaspettati o indesiderati sul paziente. Inoltre, secondo i rapporti OSMED pubblicati da AIFA nel 2008, 2009 e 2010, in Italia vi è una costante e continua crescita del consumo di farmaci e, di conseguenza, della spesa farmaceutica. In particolare quest'ultima è passata da 24,4 miliardi di euro nel 2008 a oltre 26 miliardi di euro nel 2010 (*report OSMED 2008 & 2010*). Dunque, parallelamente all'aumentare dell'aspettativa di vita e quindi del consumo di farmaci, negli ultimi dieci anni è stato evidenziato un aumento delle reazioni avverse a farmaco con un trend in costante crescita sia in Italia che in UE [6, 7].

Nei paesi occidentali è stimato che le ADR causano dal 3 al 5% di tutti i ricoveri ospedalieri [8, 9] e rappresentano dal 5 al 10% dei costi intraospedalieri [6]. Questi dati suggeriscono la necessità di risvegliare una maggiore attenzione da parte degli operatori sanitari mediante l'attuazione di training formativi in merito alle interazioni tra farmaci e all'appropriatezza prescrittiva, specie per le fasce di popolazione più a rischio quali i pazienti anziani o in età pediatrica.

## Scopo dello studio

Negli ultimi anni diversi studi condotti sia negli Stati Uniti che in Italia hanno cercato di valutare l'impatto delle ADR negli accessi in Pronto Soccorso (PS): gli accessi in PS dovuti a ADE sono compresi tra lo 0,86 e il 5,9%, con una maggiore incidenza nella fascia di età over-65 [5-10]. Queste osservazioni hanno stimolato vari centri ospedalieri di diverse regioni italiane a riunirsi nel Progetto **MEREAFaPS** (Monitoraggio Epidemiologico di Reazioni ed Eventi Avversi da Farmaci in Pronto Soccorso) allo scopo di raccogliere in modo omogeneo e completo le segnalazioni di ADR in PS convogliandole in un unico Database.

Questo studio si è posto in primo luogo l'obiettivo di effettuare un'analisi descrittiva

approfondita sull'impatto delle reazioni avverse da farmaci raccolte nei pronto soccorso aderenti al progetto MEREAFaPS sfruttando il database appositamente creato, in maniera tale da ridurre l'entità e l'impatto economico delle reazioni avverse a farmaci. Il Pronto Soccorso rappresenta infatti un osservatorio privilegiato delle ADR sul territorio, tenendo comunque presente che risulta difficile stimare la quantità effettiva delle ADR poiché non tutti i pazienti con reazioni avverse accedono a un PS. Questo studio può comunque aiutare a capire quali siano le strategie migliori da mettere in atto per contribuire a minimizzare l'impatto delle ADR sulla popolazione individuando, mediante l'analisi dei dati, i principi attivi più coinvolti e il tipo di segnalazioni più frequenti e acquisendo una maggiore coscienza sul reale impatto delle reazioni avverse a farmaci nella popolazione italiana.

## Materiali e metodi

### Il progetto MEREAFaPS

Il progetto è partito nel giugno 2006 con lo scopo di analizzare la percentuale di visite in Pronto Soccorso dovute ad ADR e di valutare il tipo e la frequenza di reazioni maggiormente coinvolte ed i farmaci più implicati.

Nelle prime fasi dello studio sono state arruolate 8 Aziende ospedaliere lombarde per un totale di 15 Pronto Soccorso (PS), con una copertura stimata di circa il 20% della popolazione della regione Lombardia (corrispondente nel 2008 a 9.635.744 soggetti, secondo l'ISTAT). Nel giugno 2009 lo studio è stato rifinanziato con un ulteriore ampliamento a 27 Aziende ospedaliere su tutto il territorio nazionale, di cui ben 16 in Lombardia.

L'individuazione di eventuali ADR è stata condotta direttamente nei PS da personale sanitario appositamente formato, in collaborazione con i medici del dipartimento stesso. Sono stati presi in considerazione solo gli ADE con ragionevole sospetto di causalità tra evento e farmaco (cioè le ADR).

Per garantire l'uniformità delle segnalazioni e una raccolta comune e completa di informazioni, è stata utilizzata una scheda di reporting standard appositamente studiata e creata per il progetto MEREAFaPS e la cui compilazione è stata affidata a specifici operatori sanitari qualificati (medico, farmacista, infermiere o altre figure professionali in ambito medico-sanitario). In questa scheda sono riportati come campi obbligatori i dati anagrafici del paziente e la data di insorgenza dell'evento avverso, che riveste notevole importanza per effettuare una corretta valutazione del nesso temporale tra assunzione del farmaco sospetto e insorgenza della reazione segnalata. Vengono riportati obbligatoriamente anche dosaggio, intervallo di somministrazione, indicazioni d'uso del farmaco sospetto e conseguenze dell'evento avverso sul paziente; devono essere infine segnalate possibili cause patogenetiche alternative all'ipotesi iatrogena. Gli operatori sono stati istruiti al fine di effettuare una corretta valutazione della diagnosi fornita dal medico del PS basandosi su tutti questi elementi e sull'esistenza di possibili interazioni tra farmaci. Per tutti i casi classificati come gravi è stato inoltre effettuato un follow-up. In un secondo passaggio tutte le schede di segnalazione compilate sono state inserite in un apposito database per permettere l'analisi descrittiva e statistica delle ADR segnalate. Durante le operazioni di data-entry tutti i farmaci sono stati classificati mediante *ATC Code (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)*. Le diagnosi di PS e tutti gli eventi clinici sono stati registrati, dal giugno 2006 al maggio 2009, mediante codifica ICD-9 (*International Classification Of Disease 9th Version*), mentre a partire dal giugno 2009 si è passati alla codifica mediante MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) [11] anche per allinearsi alle procedure sia della *Rete Nazionale di Farmacovigilanza AIFA* che di *VigiBase (database dell'OMS)* ed *Eudravigilance (European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance)*. Tutte le fasi dello studio sono state svolte in ottemperanza al decreto legislativo n.196/2003 (*Codice in materia di protezione dei dati personali*) attualmente in vigore in Italia.

### Raccolta dei dati

In questo studio sono stati analizzati i dati raccolti nell'ambito del progetto MEREAFaPS dal giugno 2006 al maggio 2009. Allo scopo, anche gli eventi clinici segnala-

ti, inizialmente codificati mediante ICD-9, sono stati ricodificati mediante MedDRA al fine di permettere un'analisi delle reazioni per SOC (*System Organ Class*) e PT (*Preferred Term*) [11]. Sono stati inclusi nelle analisi tutti i farmaci utilizzati sotto prescrizione medica, i farmaci utilizzati senza prescrizione medica e i vaccini. Non sono invece stati presi in considerazione prodotti farmaceutici utilizzati nell'ambito di sperimentazioni cliniche in corso o che non hanno ancora ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dalle autorità competenti. Per tutti i farmaci sospetti sono stati obbligatoriamente segnalati nome del farmaco (Nome Commerciale oppure, ove non possibile, il principio attivo), dose, posologia, indicazione terapeutica e durata dell'esposizione farmacologica. Una sezione speciale è stata riservata per segnalare un eventuale uso concomitante di prodotti erboristici, fitoterapici, integratori alimentari o prodotti omeopatici. Anche l'eventuale assunzione di alcolici, fumo o sostanze illecite da parte del paziente sono state segnalate sulla scheda al fine di consentire una migliore analisi del nesso di causalità. Infine gli eventi avversi in cui non è stato riscontrato alcun ragionevole nesso temporale con un farmaco non sono stati considerati [5, 12].

Per tutti le segnalazioni effettuate sono state inoltre riportate obbligatoriamente le conseguenze dell'evento avverso (es. ospedalizzazione, pericolo di vita, decesso, anomalie congenite/patologie a carico del neonato, nessuna conseguenza) nonché l'esito (es. miglioramento, risoluzione completa, invalidità permanente, decesso, esito non noto). Particolare attenzione è stata posta ai casi di decesso con ulteriori follow-up conoscitivi per accertare le cause di morte del paziente.

Si è deciso di considerare come gravi tutte le reazioni che hanno comportato un'ospedalizzazione, cioè un periodo di osservazione di almeno 4 ore (a partire dalla prima visita di PS e non dall'assegnazione del triage) e che abbiano previsto come azione intrapresa almeno una somministrazione farmacologica per via parenterale.

## Analisi dei dati

Le ADR sono state classificate in base alle caratteristiche anagrafiche dei pazienti e in base al tipo di evento clinico descritto. Tutti i prodotti farmaceutici segnalati sono stati analizzati e raggruppati per principio attivo (PA) omettendone il nome commerciale. Tutti gli eventi clinici e i tipi di ADR, le diagnosi e i sintomi sono stati invece analizzati e raggruppati per SOC (*System Organ Class*) e PT (*Preferred Term*).

Alla fine dei processi di inserimento della segnalazione nell'apposito database gli operatori sanitari, appositamente istruiti, hanno classificato ogni report come potenzialmente evitabile o non evitabile in base alla valutazione della presenza di eventuali errori di prescrizione (per esempio di dosaggio, posologia e indicazione terapeutica, specie in relazione all'età e alla storia medica del paziente) oppure errori di somministrazione o di assunzione da parte del paziente.

## Risultati

Per questo studio sono state analizzate 5553 segnalazioni di ADR in PS, raccolte nell'ambito del progetto MEREAFaPS a partire dal giugno 2006 fino al 31 maggio 2009. Dall'analisi dei dati risulta che 3062 di queste segnalazioni (55,14%) erano a carico di individui di sesso femminile. La differenza tra sessi appare comunque ridursi se si considerano solo i casi gravi, in cui le femmine rappresentavano il 51,54% contro il 48,46% dei maschi (**Tabella 1**).

Il 37,56% delle segnalazioni totali analizzate risultava a carico di pazienti over-65, mentre la fascia pediatrica under-15 rappresentava l'8,27% del totale. D'altro canto, se analizzando solo le ADR gravi, il 59,19% di esse erano a carico di pazienti over-65 mentre solo il 4,10% era carico della fascia under-15 (**Tabella 1**). Queste due fasce d'età sono state mediamente le più esposte ad ADR, in accordo con la letteratura scientifica [7, 8, 13, 14]. Sono stati inoltre osservati 15 casi di reazioni avverse a farmaci che hanno determinato il decesso del paziente: di questi l'80% è avvenuta nella fascia d'età over-65 e con un rapporto tra sessi di 2:1 in favore degli individui di sesso femminile.

Dall'analisi della gravità delle reazioni raccolte, si evince come 4.557 reazioni su 5.553 (82,42%) siano state classificate come non gravi, mentre le rimanenti 976 sono state catalogate come gravi (17,58%). Queste ultime comprendevano 15 decessi

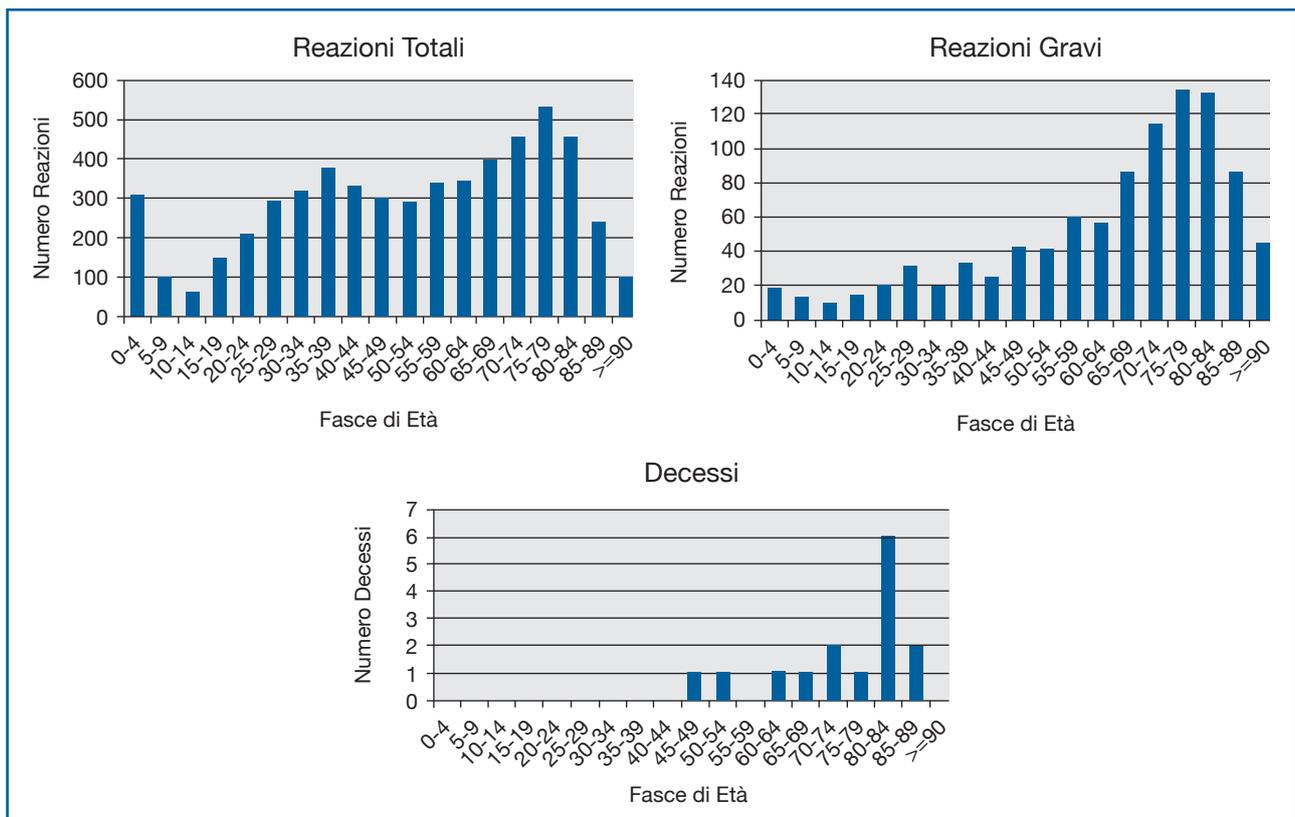
**Tabella 1** Analisi stratificata per sesso, età ed evitabilità delle ADR riportate in merito al progetto MEREAFaPS da giugno 2006 a giugno 2009

Caratteristiche	Totali		Gravi		Decessi	
	N. report	%	N. report	%	N. report	%
<b>Sesso</b>						
Femmine	3062	55,14%	503	51,54%	10	66,66%
Maschi	2491	44,86%	473	48,46%	5	33,33%
TOT	5553	-	976	-	15	-
<b>Età</b>						
<15 anni	459	8,27%	40	4,10%	0	0,00%
15-64 anni	3008	54,17%	350	35,86%	3	20,00%
≥65 anni	2086	37,56%	577	59,12%	12	80,00%
<b>Evitabilità</b>						
Non Evitabile	4556	82,06%	697	71,41%	9	60,00%
Evitabile	814	14,67%	217	22,23%	5	33,33%
Non Classificata	183	3,27%	62	6,35%	1	6,66%

(0,27% sul totale e 1,50% sulle gravi) e 133 casi di pericolo di vita (2,40% sul totale e 13,63% sulle gravi) (**Tabella 1**).

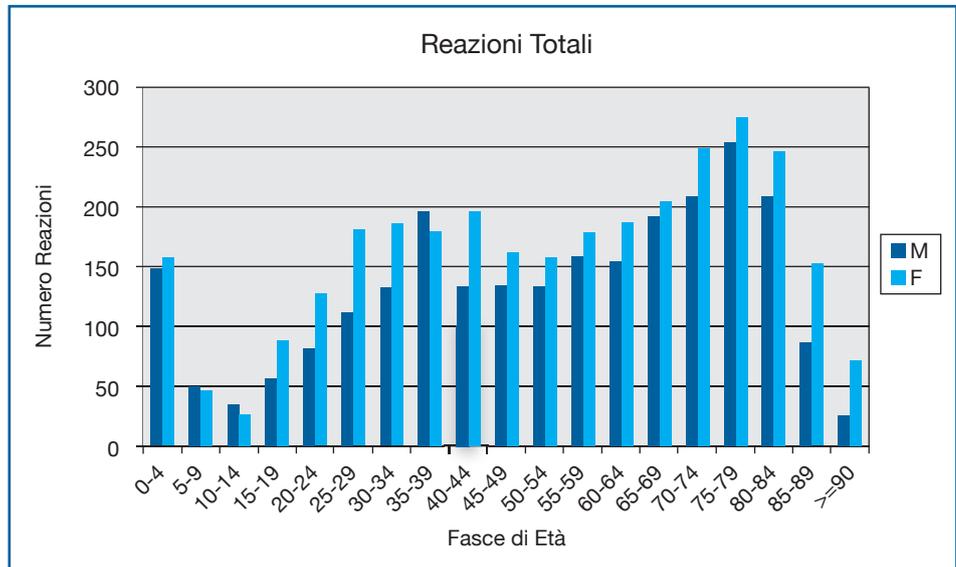
Dall'analisi degli esiti delle ADR segnalate risulta come nel 51,40% dei casi (2.854 report) vi sia stato un miglioramento delle condizioni cliniche, nel 23,63% (1312 report) una risoluzione completa del quadro clinico evidenziatosi, mentre nell'11,36% (631 report) la reazione era rimasta invariata o addirittura è peggiorata. Per 731 segnalazioni non è stato possibile effettuare un follow-up sull'esito dell'ADR (in quanto i pazienti erano stati direttamente dimessi dal PS).

In merito all'assegnazione dell'evitabilità dei casi, è risultato come l'82,06% dei casi totali (4.556 report) siano stati classificati come non evitabili, mentre il 14,67% dei casi (814 report) è stato considerato evitabile, dovuto a errori di prescrizione medica o del paziente stesso nella gestione della terapia farmacologica (**Tabella 1**). In 183



**Figura 1** Distribuzione per fasce di età delle reazioni avverse analizzate

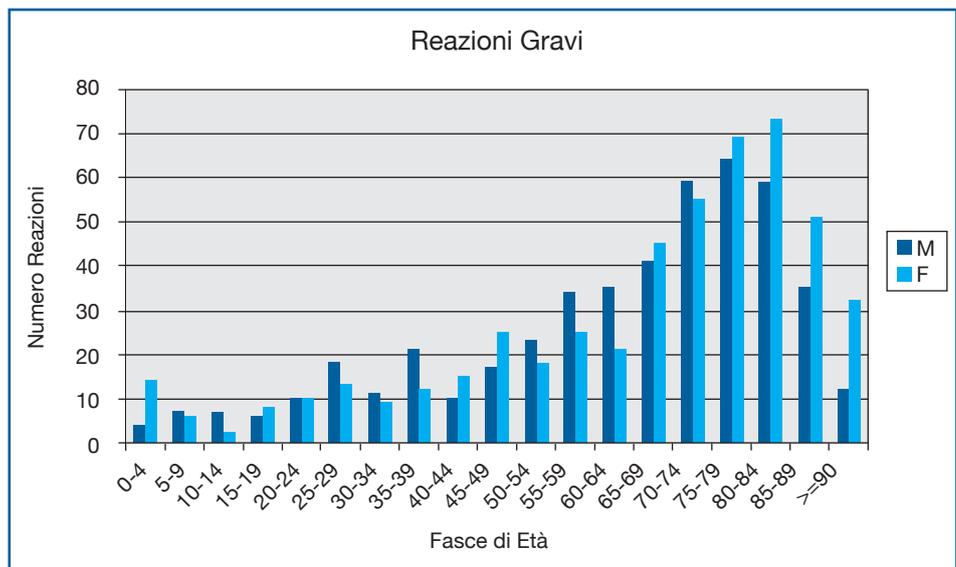
**Figura 2**  
Distribuzione delle ADR totali  
stratificata per fasce di età e  
per sesso

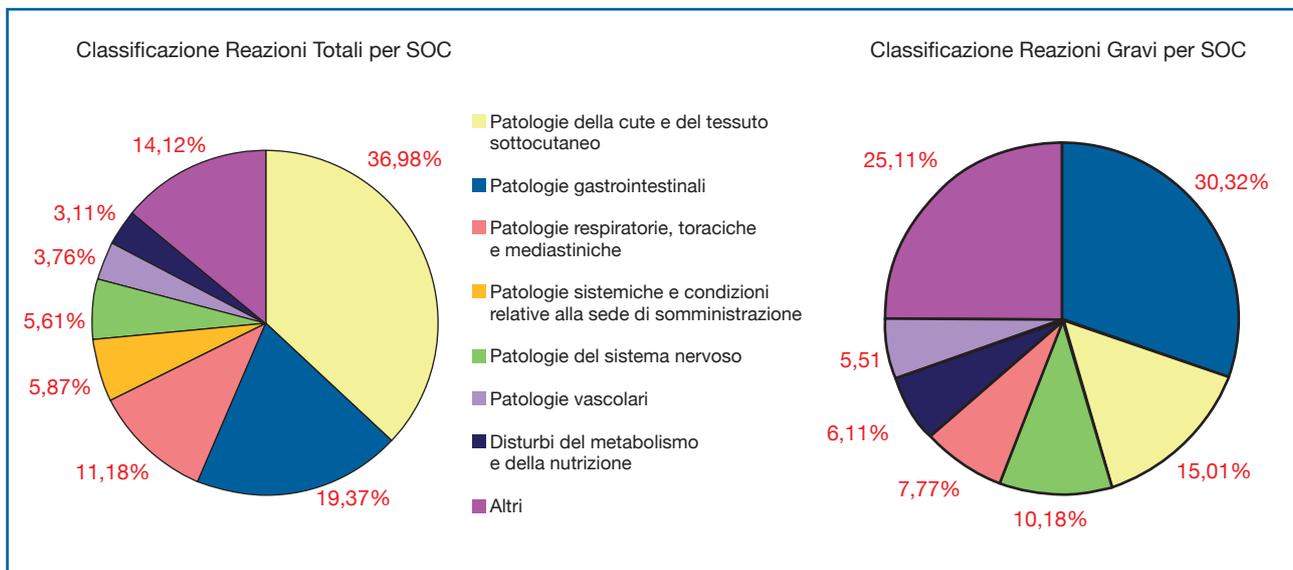


casi, pari al 3,27% del totale, non è stato possibile assegnare un giudizio in merito all'evitabilità della reazione. Analizzando solo le reazioni considerate gravi, il giudizio di evitabilità saliva al 22,23% (217 report) contro il 74,41% di reazioni non evitabili (697 report) ed il 6,35% di reazioni non classificate. Infine, il 33,33% dei decessi, dopo un'analisi più approfondita della reazione avversa motivata dall'estrema gravità dell'esito, veniva considerato come evitabile (**Tabella 1**).

Dall'analisi delle ADR stratificata per fasce d'età di 5 anni ciascuna, è stato osservato che i pazienti over-65 erano la classe più esposta al rischio di insorgenza di reazioni avverse da farmaci (**Figure 1 e 2**). In particolare, analizzando le reazioni totali, si possono evidenziare 3 picchi sulla curva di distribuzione: il primo picco per la fascia d'età 0-4, il secondo picco nella fascia 35-39 anni, ed infine il terzo picco nella fascia d'età over-65 con apice nei 75-79 anni. Si può inoltre notare come per la fascia 35-39 sia evidente un forte aumento di ADR specie in individui di sesso maschile, in particolare se si tiene conto del trend naturale della curva di distribuzione (**Figura 2**). Considerando solo le reazioni severe si può ancor meglio vedere come la distribuzione delle ADR gravi nella popolazione non sia omogenea, ma si concentri soprattutto a carico di pazienti anziani, con un primo lieve rialzo della curva già a partire dai 55-59 anni (**Figura 3**). La distribuzione per fasce d'età delle ADR esitate in un decesso è ancora più

**Figura 3**  
Distribuzione delle ADR gravi  
stratificata per fasce di età e  
per sesso





**Figura 4** Reazioni totali e gravi analizzate per System Organ Class (SOC)

emblematica da questo punto di vista: l'80% dei decessi sono stati infatti registrati negli over-65, con un picco massimo per la fascia d'età 80-84 anni (**Figura 1**).

I pazienti che nella loro storia clinica avevano già manifestato una qualsiasi ADR pregressa erano il 12,70% del totale e il 17,30% dei casi segnalati sono stati giudicati evitabili. Considerando solo le reazioni di tipo severo, i pazienti con una pregressa storia di ADR erano il 13,01% e il 25,20% era evitabile.

L'analisi delle ADR per SOC ha evidenziato come le reazioni avverse più frequenti, nonché le più segnalate, erano quelle a carico della cute e del tessuto sottocutaneo, con una quota del 36,98% sulle reazioni totali, seguite al secondo e terzo posto, con il 19,37% sulle segnalazioni totali, dalle patologie dell'apparato gastrointestinale e dalle patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche che rappresentano l'11,18%. Con percentuali tra il 6 ed il 3% sulle reazioni totali analizzate seguivano poi patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione, patologie del sistema nervoso, patologie vascolari e patologie o disturbi del metabolismo e della nutrizione (**Figura 4**).

Se si analizzano solo le reazioni gravi, le patologie della cute scendono al secondo posto con una percentuale del 15,01%, sorpassate come frequenza dalle patologie del tratto gastrointestinale che rappresentano il 30,32% delle ADR severe. Le patologie del sistema nervoso risultavano essere, in questo caso, il 10,18%, seguite dalle patologie dell'apparato respiratorio con il 7,77% (**Figura 4**).

L'analisi per *Preferred Term* (PT) conferma i risultati ottenuti nell'analisi per SOC, evidenziando come al primo posto nelle ADR totali segnalate vi sia l'orticaria da farmaci, con il 13,26% delle reazioni complessive. L'epistassi si trova al secondo posto con il 7,52% delle segnalazioni, seguita ancora da tutta una serie di patologie a carico della cute per lo più su base allergica, quali dermatiti (5,16%), prurito (4,59%) ed eritema (4,47%) (**Tabella 2A**). Analizzando i PT solo delle reazioni severe si vede invece come le patologie a carico del tratto gastrointestinale, per lo più su base emorragica, siano ai primi posti come segnalazioni. Infatti la melena è stata segnalata nel 6,03% delle ADR gravi, l'emorragia del retto nel 5,66%, mentre l'emorragia del tratto gastrointestinale nel 4,83%. Le orticarie da farmaci si sono presentate invece nel 5,88% delle segnalazioni di reazioni avverse severe a farmaci, mentre l'ipoglicemia nel 4,45% dei casi (**Tabella 2B**).

La causa più frequente dei decessi correlati a reazioni avverse a farmaci risulta essere l'emorragia cerebrale, con ben 6 casi su 15 (40%); mentre in generale le patologie su base emorragica ricorrono in ben 8 casi su 15. L'ipoglicemia risulta essere invece la seconda causa di morte in seguito ad ADR con 2 casi riportati (**Tabella 2C**).

Sono stati inoltre analizzati i PT più segnalati in merito ad ADR occorse nella fascia pediatrica 0-4 anni, con una netta prevalenza delle reazioni di ipersensibilità a farmaci e dunque su base verosimilmente allergica. Le orticarie sono state registrate nel 22,95% dei casi, gli eritemi nel 14,75% e le dermatiti nell'8,50% (**Tabella 2D**).

Infine, il picco di ADR registrato per le reazioni totali in individui di sesso maschile nella fascia 35-39 anni risulta anch'esso avere una forte componente di reazioni allergiche a farmaci.

I dati ottenuti evidenziavano una media di 1,97 farmaci per persona, comprendendo nelle analisi sia i farmaci sospetti che quelli concomitanti. Il valore medio tende ad aumentare per le fasce d'età più anziane e dunque molto più soggette a politerapia.

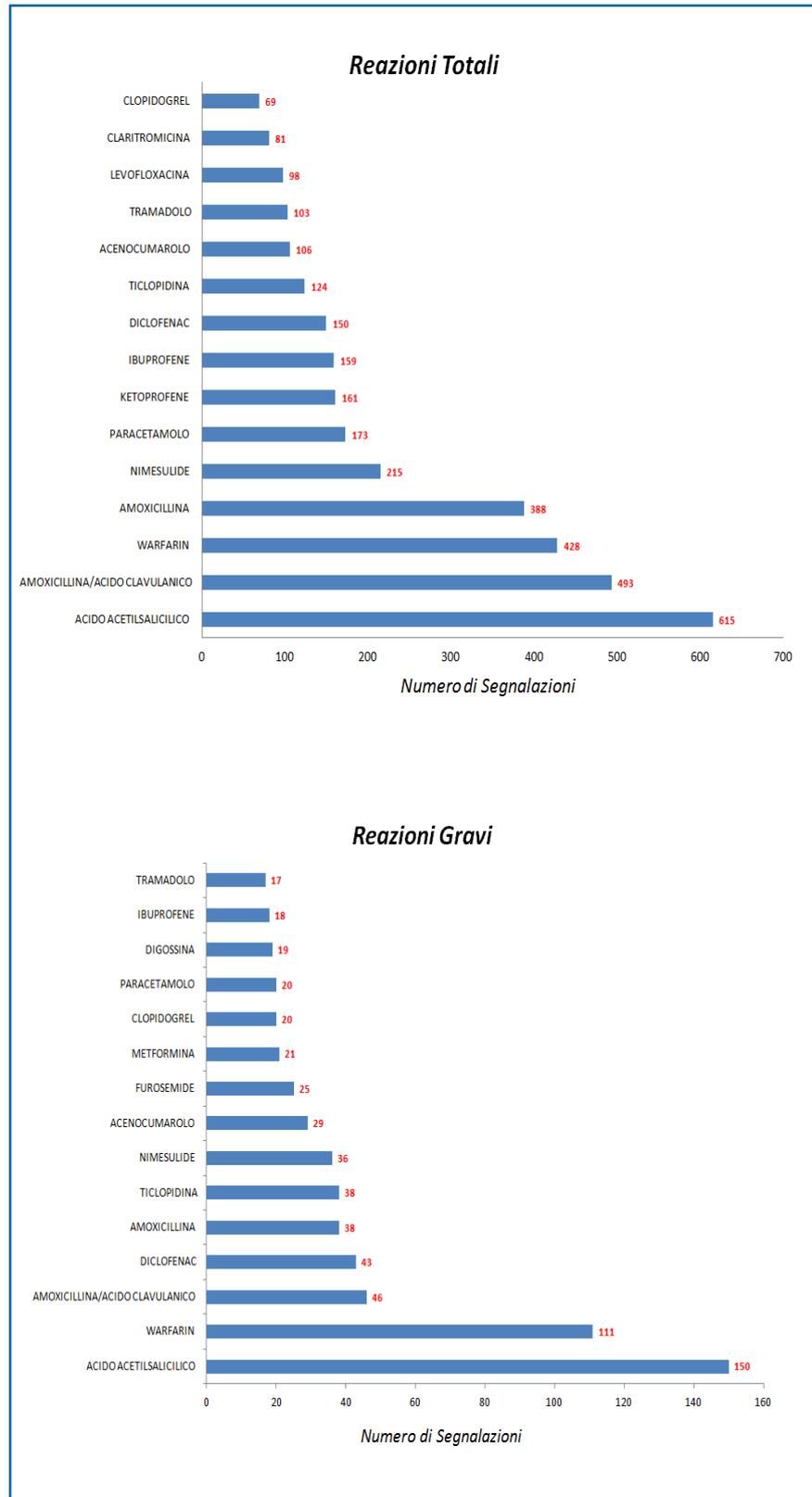
Il principio attivo più segnalato come farmaco sospetto risultava essere l'acido acetilsalicilico per l'8,47% delle ADR totali ed il 10,18% delle ADR gravi (**Figura 5**). L'amoxicillina in associazione con l'acido clavulanico è stata segnalata invece nel 6,79% delle ADR totali, seguita da warfarin (5,90%), amoxicillina (5,34%) e diverse molecole della classe dei FANS quali nimesulide (2,96%), paracetamolo (2,38%), ketoprofene (2,22%) e ibuprofene (2,19%). Analizzando solo le reazioni gravi, dopo l'acido acetilsalicilico, il secondo principio attivo più segnalato risultava essere il warfarin (7,53%) seguito a distanza di diversi punti percentuale da amoxicillina/clavulanato (3,12%) (**Figura 5**). La ticlopidina, segnalata solo nell'1,71% delle ADR totali, sale invece al 2,58% per le gravi.

Analizzando i principi attivi più segnalati in merito a ADR gravi nei pazienti over-65 è evidente come anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici siano la categoria più rappresentata. Infatti al primo posto come numero di segnalazioni vi è l'acido acetilsalicilico

**Tabella 2** Lista dei più frequenti Preferred Term segnalati in merito alle ADR Totali (A), ADR Gravi (B), Decessi (C) e ADR Totali riportate per la fascia d'età 0-4 anni

A - ADRs TOTALI				B - ADRs GRAVI			
PREFERRED TERM - MedDRA		N.	%	PREFERRED TERM - MedDRA		N.	%
1	Orticaria	938	13,26	1	Melena	80	6,03
2	Epistassi	532	7,52	2	Orticaria	78	5,88
3	Dermatite	365	5,16	3	Emorragia del retto	75	5,66
4	Prurito	325	4,59	4	Emorragia gastrointestinale	64	4,83
5	Eritema	316	4,47	5	Ipoglicemia	59	4,45
6	Vomito	205	2,90	6	Shock anafilattico	32	2,41
7	Dolore addominale superiore	196	2,77	7	Vomito	32	2,41
8	Ipoglicemia	168	2,37	8	Emorragia cerebrale	31	2,34
9	Edema delle labbra	136	1,92	9	Epistassi	30	2,26
10	Emorragia del retto	122	1,72	10	Dispnea	27	2,04
11	Esantema eritematoso	122	1,72	11	Collasso circolatorio	25	1,89
12	Melena	120	1,70	12	Ipotensione	23	1,73
13	Edema della faccia	112	1,58	13	Coma ipoglicemico	22	1,66
14	Eruzione cutanea	111	1,57	14	Intossicazione da agente terapeutico	21	1,58
15	Angioedema	107	1,51	15	Ematemesi	19	1,43
C - DECESSI				D - REAZIONI TOTALI NELLA FASCIA 0-4 ANNI			
PREFERRED TERM - MedDRA		N.	%	PREFERRED TERM - MedDRA		N.	%
1	Emorragia cerebrale	6	40,00	1	Orticaria	81	22,95
2	Ipoglicemia	2	13,33	2	Eritema	52	14,73
3	Anemia aplastica	1	6,67	3	Dermatite	30	8,50
4	Anemia aplastica con aplasia midollare febbrile	1	6,67	4	Piressia	19	5,38
5	Ematemesi	1	6,67	5	Eruzione cutanea	16	4,53
6	Insufficienza respiratoria ...acuta	1	6,67	6	Prurito	16	4,53
7	Pancitopenia	1	6,67	7	Esantema eritematoso	11	3,12
8	Rettorragia	1	6,67	8	Vomito	11	3,12
9	Shock non specificato	1	6,67	9	Diarrea	8	2,27
				10	Edema delle labbra	6	1,70
				11	Edema periferico	5	1,42
				12	Eritema in sede di vaccinazione	5	1,42
				13	Eruzione cutanea generalizzata	5	1,42

**Figura 5**  
 Numero di reazioni avverse a farmaci segnalate per Principio Attivo sia per le ADR totali che gravi (sono stati riportati i primi 15 PA risultati dalle analisi effettuate)



(12,5%) seguito dal warfarin (9,96%) e dalla ticlopidina (3,71%). Questi tre principi attivi assieme rappresentano il 26,17% del totale. Al quarto posto vi è il diclofenac con 28 segnalazioni (2,97%), seguito da un altro anticoagulante orale, acenocumarolo (2,97%), e dalla furosemide (2,54%) (**Tabella 3**).

Nelle ADR totali nella fascia d'età 0-4 anni, la più colpita da reazioni avverse a farmaci in ambito pediatrico, l'amoxicillina, con o senza associazione con l'acido clavulanico, rappresenta più del 35% delle segnalazioni. L'ibuprofene e il vaccino pentavalente

**Tabella 3** Numero di segnalazioni di ADR gravi nei pazienti over-65 analizzate per principio attivo (sono stati riportati i primi 13 principi attivi maggiormente coinvolti)

	<b>Principio Attivo</b>	<b>N.</b>	<b>%</b>
1	Acido Acetilsalicilico	118	12,5
2	Warfarin	94	9,96
3	Ticlopidina	35	3,71
4	Diclofenac	28	2,97
5	Acenocumarolo	25	2,65
6	Furosemide	24	2,54
7	Nimesulide	20	2,12
8	Digossina	19	2,01
9	Metformina	17	1,8
10	Clopidogrel	16	1,69
11	Amiodarone	15	1,59
12	Enalapril	12	1,27
13	Metformina e sulfonamidi	11	1,17

**Tabella 4** Numero di segnalazioni di ADR gravi nei pazienti nei pazienti under-4 analizzate per principio attivo (sono stati riportati i primi 11 principi attivi maggiormente coinvolti)

	<b>Principio Attivo</b>	<b>N.</b>	<b>%</b>
1	Amoxicillina	62	17,61
2	Amoxicillina / Acido Clavulanico	62	17,61
3	Ibuprofene	28	7,95
4	Vaccino Pentavalente (tetano, hbv, difterite, polio & pertosse)	28	7,95
5	Paracetamolo	26	7,39
6	Cefacloro	19	5,4
7	Azitromicina	11	3,13
8	Claritromicina	11	3,13
9	Cefixima	6	1,70
10	Nimesulide	6	1,70
11	Vaccino Meningococcico E.Eptavalente	5	1,42

**Tabella 5** Numero di segnalazioni di ADR gravi classificate come Evitabili stratificate per principio attivo

	<b>Principio Attivo</b>	<b>N.</b>	<b>%</b>
1	Warfarin	32	8,51
2	Acido Acetilsalicilico	30	7,98
3	Furosemide	10	2,66
4	Diclofenac	8	2,13
5	Insulina Umana	8	2,13
6	Amiodarone	7	1,86
7	Amlodipina	7	1,86
8	Digossina	7	1,86
9	Insulina ad azione rapida	7	1,86
10	Nimesulide	7	1,86
11	Gliclazide	6	1,60
12	Metformina	6	1,60
13	Spironolattone	6	1,60

(per tetano, HBV, difterite, poliomelite e pertosse) sono stati segnalati entrambi in 28 casi (7,95%) seguiti dal paracetamolo (7,39%) (**Tabella 4**).

Gli anticoagulanti e antiaggreganti orali risultavano anche essere i più segnalati nei casi di ADR esitate con il decesso del paziente (warfarin, acido acetilsalicilico, ticlopidina e acenocumarolo). In particolare in 7 decessi segnalati su 15, pari al 46,67% dei casi, i pazienti erano in terapia con warfarin. Nell'analisi delle ADR gravi classificate come evitabili, warfarin e acido acetilsalicilico risultavano essere rispettivamente al primo e secondo posto, seguite dalla furosemide, diclofenac ed insulina umana (**Tabella 5**).

## Discussione

In questo studio è stata condotta un'analisi dei casi di pazienti giunti in PS per ADR, basandosi sui dati raccolti dal 1 giugno 2006 al 31 maggio 2009 nei 15 PS lombardi aderenti al progetto MEREAFaPS. Tale analisi è stata resa possibile dalla creazione di un apposito database che ha permesso una raccolta puntuale e precisa di tutte le segnalazioni.

In accordo con la letteratura scientifica, il sesso femminile sembra essere un fattore di rischio per l'insorgenza di ADR [15-17]. I dati di questo studio, similmente a quanto già segnalato da Budniz et al. [7] e da Capuano et al. [10], mostrano come effettivamente il 55,14% delle segnalazioni totali siano riferibili a soggetti di sesso femminile che sono quindi più a rischio, anche se tale dato potrebbe essere una semplice conseguenza della prevalenza del sesso femminile nella popolazione generale, soprattutto nelle fasce d'età più avanzata che sono maggiormente soggette ad ADR. Se si considerano invece soltanto le ADR gravi, la percentuale di pazienti femmine scende al 51,54%. Interessante inoltre evidenziare come nei 15 casi di decesso segnalati nel database vi sia un rapporto di 2:1 in favore del sesso femminile. Occorre però considerare come questa analisi per sesso sia soggetta ad un bias dato dalla differente aspettativa di vita media di uomini e donne in Italia (76,8 anni per i maschi e 82,9 per le femmine [18]). Ciò può spiegare la differenza tra sessi, specie per quanto riguarda le segnalazioni di ADR nei pazienti over-80. È inoltre ipotizzabile come la differenza di suscettibilità alle ADR tra maschi e femmine sia dovuta a caratteristiche fisiologiche, quali peso, velocità di transito intestinale e percentuale di massa grassa, così come a differenze di tipo genetico/metaboliche e ormonali [17]. La difformità tra il quadro ormonale maschile e femminile, che per esempio influenza i canali ionici a livello cardiaco (specie i canali del potassio) favorendo nelle donne un allungamento dell'intervallo QT, può infatti contribuire a spiegare perché la differenza dell'incidenza delle ADR tra maschi e femmine si faccia più marcata solo a partire dalla fascia d'età 15-19 anni, mentre risulta praticamente nulla per i pazienti under-14.

Diversi studi presenti in letteratura suggeriscono come anche l'età influisca molto sulla suscettibilità alle ADR [7, 10, 13, 19, 20], infatti i pazienti anziani sono spesso soggetti a due importanti fattori di rischio cioè la politerapia e la presenza di più patologie concomitanti, che possono modificare i profili di sicurezza del farmaco e favorire interazioni tra specie medicinali differenti. Oltre il 59% delle reazioni gravi risulta essere a carico di pazienti over-65, così come l'80% dei decessi. La curva per fasce d'età della distribuzione delle ADR severe mostra inoltre un primo incremento già a partire dalla fascia d'età 55-59. La fascia d'età 75-79 anni risulta essere in assoluto la più a rischio di reazioni avverse a farmaci. Nella fascia pediatrica le ADR più frequenti risultano essere reazioni su base allergica e non gravi. I pazienti più a rischio sono gli under-4, senza particolari differenze tra sessi. Cohen et al. [14] nel 2008 evidenziò come, negli Stati Uniti, quasi la metà (49,4%) dei pazienti pediatrici con ADE fosse concentrata nella fascia d'età 0-4. Simili risultati sono stati ottenuti anche da Priyadharsini et al. [21] nel 2011.

Dall'analisi dell'evitabilità delle ADR si evince come il 22,23% delle reazioni gravi siano state classificate come evitabili (più di 1 su 5). Inoltre, la percentuale di reazioni evitabili aumenta al 33,33% per le ADR a esito fatale. Questi dati, nonostante risentano di una minima variabilità dovuta alla soggettività dell'operatore sanitario che ha trattato la segnalazione, si rifanno a criteri predefiniti e danno un'idea della proporzione delle ADR evitabili e dunque del potenziale benefico per la salute dei pazienti che si otterrebbe con una prevenzione mirata.

Le patologie a carico della cute e del tessuto sottocutaneo, prevalentemente su base allergica/immunitaria, sono le più coinvolte nelle ADR totali. Infatti 4 dei primi 5 *Preferred Terms*, in termini di frequenza, sono a carico della cute: orticaria (13,26%), dermatite (5,16%), prurito (4,59%) ed eritema (4,47%). Sono inoltre particolarmente colpiti da patologie da ipersensibilità ed allergia a farmaci i pazienti pediatrici, con un picco nella fascia d'età 0-4, e la popolazione di mezz'età (20-39 anni). I FANS e gli antibiotici, quali acido acetilsalicilico, nimesulide, paracetamolo e amoxicillina (con e senza associazione con acido clavulanico), sono i farmaci più spesso coinvolti nell'insorgenza di queste reazioni su base allergica. D'altro canto le patologie dell'apparato gastrointestinale sono le più frequenti, con il 30% su tutte le reazioni gravi segnalate. Sempre analizzando solo le ADR severe, le patologie su base emorragica, quali emorragia rettale, emorragia gastrointestinale e melena, risultano essere le più segnalate; questi dati assumono ancora più solidità se si tiene conto che i PA decisamente più segnalati per le reazioni gravi sono l'acido acetilsalicilico e il warfarin. Gli anticoagulanti e gli antiaggreganti risultano essere inoltre i più implicati anche negli eventi fatali registrati, che per oltre il 50% sono dovuti a eventi emorragici (emorragia cerebrale su tutti). In particolare, in 7 casi di decesso su 15 (46,67%), il paziente era in terapia con warfarin. Questi dati suggeriscono dunque come per i farmaci antiaggreganti piastrinici e anticoagulanti orali occorra una speciale attenzione e monitoraggio della terapia. Nonostante ciò, se si valuta la lista dei PA più segnalati in merito ad ADR severe evitabili, in cima alla lista troviamo nuovamente warfarin e acido acetilsalicilico (**Tabella 5**), dato che sottolinea le difficoltà nella gestione delle terapie con questi farmaci e che ribadisce l'importanza di una prescrizione razionale accompagnata dal monitoraggio dell'efficacia/sicurezza.

Come già ampiamente discusso la prescrizione delle terapie farmacologiche a carico di pazienti anziani necessita una maggiore attenzione [13, 22-24]. Sono numerose le evidenze che documentano una scarsa appropriatezza prescrittiva a carico di pazienti over-65 in base ai criteri di Beers [22-24] e di *STOPP/START* [25-27] (criteri standardizzati, basati su evidenze cliniche, che guidano l'appropriata prescrizione dei farmaci negli anziani). Dall'analisi dei PA maggiormente coinvolti in ADR severe nei pazienti over-65 risulta infatti come tra i primi 11 farmaci segnalati ve ne siano 3 controindicati secondo i criteri precedentemente segnalati, tra cui la ticlopidina coinvolta in 35 ADR gravi in anziani e l'amiodarone coinvolto in 15 casi (controindicati nei pazienti over-65 con un elevato livello di gravità secondo i criteri di *Beers*) e la digossina (controindicata a dosaggi superiori a 0,125 mg/die sia secondo *Beers* che secondo *STOPP/START*).

L'uso concomitante di prodotti erboristici o integratori alimentari, così come l'assunzione di bevande alcoliche o di fumo, nonostante la predisposizione nella scheda di segnalazione di campi appositi, sono stati estremamente sottosegnalati e dunque non è possibile stimare il reale utilizzo nella popolazione. In particolare, per quanto riguarda i prodotti erboristici, sono stati riportati come concomitanti solo nell'1,02% dei casi totali. È ormai ben noto e confermato da numerosi lavori in letteratura come i prodotti naturali possano interagire sia con la farmacocinetica che farmacodinamica dei farmaci alterandone l'efficacia o il profilo di sicurezza [28-31] sfociando in reazioni avverse indesiderate. D'altra parte l'utilizzo di questi prodotti è ormai radicato nella popolazione, con percentuali di uso concomitante con i farmaci convenzionali stimate del 14-31% dei pazienti [32]. Occorrerebbe dunque una maggiore attenzione da parte dei medici e del personale sanitario in generale nei confronti dell'utilizzo di questi prodotti.

L'utilizzo concomitante di droghe/sostanze illecite (0,13% delle ADR totali e 0,41% delle ADR gravi), fumo (2,95% delle totali ed il 4,41% di severe sotto-riportato rispetto alla letteratura [8]) e alcool (1,1% delle segnalazioni totali e 2,25% delle segnalazioni gravi) costituisce un ulteriore importante fattore di rischio per l'insorgenza di ADR.

## Conclusioni

Le reazioni avverse da farmaci rappresentano un importante problema sia per il loro costo economico a carico della società che per il profilo di sicurezza delle terapie farmacologiche e dunque per la salute dei pazienti. In accordo con numerosi altri studi,

il sesso femminile e l'età anziana risultano essere i due più importanti fattori di rischio per le ADR.

Poiché i farmaci anticoagulanti, quali il warfarin o antiaggreganti piastrinici risultano essere i più implicati nelle ADR severe e nei decessi correlati a reazioni avverse a farmaco, è necessario mantenere una maggiore attenzione e un costante monitoraggio del paziente da parte del medico prescrittore. L'inappropriatezza prescrittiva è spesso un altro problema correlato all'insorgenza di ADR. La prima infanzia e la terza età risultano essere le classi più colpite da questo fenomeno, anche per le speciali precauzioni e accortezze che occorre adottare prima di instaurare una terapia in questi pazienti. La percentuale di eventi classificati come evitabili, specie in relazione alle reazioni gravi ed ai decessi, così come il numero di reazioni negli over-65 dovute a farmaci controindicati nei criteri di *Beers* e di *STOPP/START*, non fanno altro che confermare e rafforzare questa tesi.

Il costo stimato delle ADR giunte in PS per l'anno 2007 (disponibili i dati di accesso in PS di tutta la Lombardia) calcolato semplicemente come costo di trattamento in PS e costo DRG in caso di ricovero, è stato di € 20.178.000; all'interno di questi vi è il costo delle ADR evitabili stimato in circa 3.228.000 (*dati non pubblicati degli Autori*). Questo ci fa capire come una maggiore conoscenza della natura delle ADR, così come l'attuazione di strategie per minimizzarne l'impatto, possano portare a benefici sia dal punto di vista economico che del welfare dei pazienti.

## Bibliografia

- [1] Härmark L, Van Grootheest AC. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *Eur J Clin Pharmacol*, 2008; 64: 743-52.
- [2] Rodriguez-Monguio R, Otero M, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects. *Pharmacoeconomics*, 2003; 21: 623-50.
- [3] Agenzia Sanità Pubblica Regionale Lazio. Quali tutele per la salute degli anziani del Lazio? Rapporto sullo stato di salute della popolazione anziana del Lazio. Roma, 18 ottobre 2005.
- [4] De Luca d'Alessandro E, Bonacci S, Giraldi G. Aging populations: the health and quality of life of the elderly. *Clin Ter* 2011; 162:e13-8.
- [5] Trifirò G, Calogero G, Ippolito FM, et al. Adverse drug events in emergency department population: a prospective Italian study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2005; 14: 333-40.
- [6] Tierney WM. Adverse outpatient drug events: a problem and an opportunity. *N Engl J Med*, 2003; 348: 1587-9.
- [7] Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, et al. National Surveillance of Emergency Department for Outpatient Adverse Drug Events. *JAMA* 2006; 296: 1858-66.
- [8] Onder G, Pedone C, Landi F, et al. Adverse Drug Reactions as Cause of Hospital Admissions Results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly. *J Am Geriatr Soc*, 2002; 50: 1962-8.
- [9] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA*, 1998; 279: 1200-5.
- [10] Capuano A, Irpino A, Gallo M, et al. Regional surveillance of emergency-department visits for outpatient adverse drug events. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009; 65: 721-8.
- [11] Brown EG. Methods and Pitfalls in Searching Drug Safety Databases Utilising the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). *Drug Saf*, 2003; 26: 145-58.
- [12] Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med*, 2003; 348: 1556-1564.
- [13] Ventura MT, Laddaga R, Cavallera P, et al. Adverse drug reactions as the cause of emergency department admission: focus on elderly. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2010; 32: 426-9.
- [14] Cohen AL, Budnitz DS, Weidenbach KN, et al. National Surveillance of Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events in Children and Adolescents. *J Pediatr*, 2008; 152: 416-21.
- [15] MD Drici, N Clément. Is gender a risk factor for Adverse Drug Reactions? The example of drug induced long QT syndrome. *Drug Saf*, 2001; 24: 575-85.
- [16] Hofer-Dueckelmann C, Prinz E, Beindl W, et al. Adverse drug reactions (ADRs) associated with hospital admissions – elderly female patients are at highest risk. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2011; 49: 577-86.
- [17] Soldin OP, Chung SH, Mattison DR. Sex Differences in Drug Disposition. *J Biomed Biotechnol*, 2011; 2011: 187103.
- [18] Franceschi C, Motta L, Motta M. The extreme longevity: The state of the art in Italy. *Exp Gerontol*, 2008; 43: 45-52.
- [19] Field TS, Gurwitz JH, Harrold LR, et al. Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. *Am Geriatr Soc*, 2004; 52: 1349-54.
- [20] Boobis A, Watelet JB, Whomsley R, et al. Drug interactions. *Drug Metab Rev*, 2009; 41: 486-527.
- [21] Priyadharsini R, Surendiran A, Adithan C, et al. A Study of adverse drug reactions in pediatric patients. *J Pharmacol Pharmacother*, 2011; 2: 277-80.
- [22] Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication Use Leading to Emergency Department Visits for Adverse Drug Events in Older Adults. *Ann Intern Med*, 2007; 147: 755-65.
- [23] Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med*, 1991; 151: 1825-32.
- [24] Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med*, 1997; 157: 1531-6.
- [25] Gallagher P, Lang PO, Cherubini A, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011; 67: 1175-88.

- [26] Lam MP, Cheung BM. The use of STOPP/START criteria as a screening tool for assessing the appropriateness of medications in the elderly population. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2012; 5: 187-97.
- [27] Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, et al. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med*, 2011; 171: 1013-9.
- [28] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*, 1998; 279: 1200-5.
- [29] Harris RZ, Jang GR, Tsunoda S. Dietary effects on drug metabolism and transport. *Clin Pharmacokinet*, 2003; 42: 1071-88.
- [30] Hofer-Dueckelmann C, Prinz E, Beindl W, et al. Adverse drug reactions (ADRs) associated with hospital admissions – elderly female patients are at highest risk. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2011; 49: 577-86.
- [31] Ministero della Salute: Commissione Unica per la Dietetica e la Nutrizione. Uso di prodotti naturali come tisane ed integratori alimentari da parte dei gruppi più vulnerabili della popolazione come bambini, donne in gravidanza o durante l'allattamento. Pubblicazione in data 26-03-2012.
- [32] Colalto C. Herbal interactions on absorption of drugs: Mechanisms of action and clinical risk assessment. *Pharmacol Res*, 2010; 62: 207-27.