

## A.4 - Le analisi dei profili prescrittivi dei medici di medicina generale del campione Health Search relative ad alcune condizioni cliniche

### 1. Farmaci per la prevenzione del rischio cardiovascolare

#### ◆ Inquadramento del problema

Le malattie cardiovascolari rappresentano in Europa la maggiore causa di mortalità, con il 43% di tutte le morti negli uomini ed il 55% nelle donne. La stima di prevalenza cumulativa di queste malattie varia in base alle differenti fonti di informazione, sebbene essa si possa stimare conservativamente intorno al 2,5-3,0% per le malattie coronariche e l'ictus ischemico; per quanto riguarda lo scompenso cardiaco, che in molti casi rappresenta il punto di arrivo di molte patologie coronariche, la prevalenza è stimata intorno all'1,2-1,5%.

L'onere finanziario per i sistemi sanitari europei connesso con questo gruppo di patologie è stato stimato a poco meno di 110 miliardi di euro nel 2006. Ciò equivale ad un costo pro capite di 223 euro all'anno, pari a circa il 10% della spesa sanitaria complessiva in tutta l'Europa.

L'identificazione dei soggetti ad elevato rischio cardiovascolare rappresenta pertanto uno degli obiettivi principali della prevenzione e costituisce la premessa necessaria per l'attivazione di azioni finalizzate alla riduzione dei fattori di rischio modificabili, dal cambiamento dello stile di vita all'intervento farmacologico. Il controllo dei fattori di rischio associati all'insorgenza degli eventi cardiovascolari maggiori rimane tuttora piuttosto scarso, in particolare riguardo al controllo lipidico, al controllo dei livelli di pressione arteriosa, ed al fumo, nonostante le linee guida nazionali ed internazionali individuino tale azione come prioritaria in una strategia rivolta alla riduzione dell'incidenza di tali patologie e dei costi ad esse connessi.

---

#### Bibliografia di riferimento

- European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(Suppl 2):S1-113.
- Palmieri L, et al; Research Group of the Project 'Italian National Register of Coronary and Cerebrovascular Events'. The Italian register of cardiovascular diseases: attack rates and case fatality for cerebrovascular events. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:530-9.
- Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.



## ◆ Farmaci per il trattamento dell'ipertensione e dello scompenso cardiaco

### *Razionale*

L'ipertensione arteriosa rappresenta il più importante fattore di rischio modificabile per malattie coronariche, ictus cerebrale, scompenso cardiaco ed insufficienza renale. La terapia farmacologica, ove la modifica dello stile di vita non sia sufficiente, diventa necessaria in pazienti con pressione arteriosa (PA) persistente > 140/90 mmHg e nei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, anche in presenza di PA compresa tra 130-139 e 85-89 mmHg. Nonostante l'efficacia di tutti i farmaci per il trattamento dell'ipertensione nella prevenzione delle malattie cardiovascolari, diverse evidenze indicano che:

- circa il 15% dei soggetti ipertesi che potrebbe trarre beneficio dal trattamento non riceve alcuna terapia; circa il 26% riceve una terapia inadeguata;
- solo il 55% dei soggetti adulti ha l'ipertensione adeguatamente controllata.

Generalmente, ai fini di un adeguato controllo della PA, la terapia dovrebbe essere mantenuta indefinitamente. Tuttavia, recenti studi hanno evidenziato un numero elevato di soggetti sotto-trattati ed una bassa aderenza (compliance) al trattamento. La non-aderenza esercita un duplice effetto sui costi sanitari, sia come conseguenza del costo di una prescrizione non efficace, sia in relazione all'aumento del numero di eventi cardiovascolari (**Indicatore 1.1**).

La scelta del farmaco antiipertensivo dipende dalle indicazioni principali e dalle controindicazioni per il singolo paziente. Tuttavia, le principali linee-guida concordano che nei pazienti ipertesi che presentano: 1) malattia coronarica; 2) malattia renale cronica; 3) scompenso cardiaco; 4) diabete mellito, la scelta della strategia terapeutica dovrebbe comprendere alcune specifiche classi di farmaci, in particolare i farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina. Per queste situazioni cliniche esistono forti evidenze supportate da RCT su popolazioni specifiche (**Indicatore 1.2**).

I dati dell'OsMed relativi all'anno 2007, indicano in Italia un'evidente crescita degli inibitori dell'angiotensina II, sebbene tali farmaci siano indicati come alternativa per i pazienti che presentano intolleranza agli ACE inibitori per l'insorgere di tosse secca persistente; i risultati di una recente meta-analisi evidenziano infatti un profilo simile di efficacia in termini di controllo della pressione arteriosa in pazienti a basso rischio, di mortalità, di incidenza di eventi cardiovascolari, di eventi avversi maggiori e di qualità della vita (**Indicatore 1.3**).

### *Indicatori di appropriatezza*

- 1.1 Numero di pazienti aderenti (DDD/utilizzatore/molecola >290/anno) al trattamento con farmaci antiipertensivi **[numeratore]**, sul totale dei soggetti ipertesi in trattamento antiipertensivo senza e con diagnosi di: 1) diabete mellito; 2) malattie cardiovascolari (coronarica o ischemica cerebrale); 3) scompenso cardiaco; 4) malattia renale cronica **[denominatori]**.
- 1.2 Numero di pazienti in trattamento con ACE inibitori/sartani **[numeratore]**, sul totale dei soggetti ipertesi senza e con diagnosi di: 1) diabete mellito; 2) malattie cardiovascolari (coronarica o ischemica cerebrale); 3) scompenso cardiaco; 4) malattia renale cronica **[denominatori]**.
- 1.3 Rapporto tra consumo (espresso in DDD) di sartani **[numeratore]** e consumo totale dei farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina nei soggetti ipertesi senza e con diagnosi di: 1) diabete mellito; 2) malattie cardiovascolari (coronarica o ischemica cerebrale); 3) scompenso cardiaco; 4) malattia renale cronica **[denominatori]**.

---

### **Bibliografia di riferimento**

- Choudhry NK, et al. Cost-effectiveness of providing full drug coverage to increase medication adherence in post-myocardial infarction medicare beneficiaries. *Circulation* 2008;117:1261-8.
- Mancia G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
- Mazzaglia G, et al. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. *J Hypertens* 2005;23:2093-100.
- Burke TA, et al. Discontinuation of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice. *J Hypertens* 2006;24:1193-200.
- Matchar DB et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers for Treating Essential Hypertension. *Ann Intern Med* 2007;147:16-29.
- Formoso G, et al. Prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica. Focus su stili di vita, statine e inibitori del sistema renina-angiotensina. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2008; 4:1-16



**INDICATORE 1.1: PERCENTUALE DI PAZIENTI ADERENTI (DDD/UTILIZZATORE/MOLECOLA >290/ANNO) ALLA TERAPIA ANTIIPERTENSIVA IN SOGGETTI IPERTESI SENZA E CON SPECIFICHE INDICAZIONI AL TRATTAMENTO, CONFRONTO PER REGIONE: ANNI 2008-2004.**

L'aderenza al trattamento con farmaci per l'ipertensione e lo scompenso risulta pari al 53,2% sul totale dei pazienti ipertesi trattati nel 2008, in assenza di un trend di aumento nel corso degli ultimi 5 anni. L'analisi sulla variabilità regionale indica un certo livello di omogeneità su tutto il territorio nazionale, variando questo risultato da un valore minimo del 47,8% nel Lazio fino a 56,4% nelle Regioni Bolzano/Trento/Friuli VG. La percentuale di pazienti aderenti migliora sensibilmente in presenza di diabete mellito attestandosi al 65,2% dei soggetti trattati e raggiunge la massima percentuale di aderenza nei pazienti affetti da malattia renale cronica (67,6%). Per tutte le patologie considerate non si osservano particolari variazioni di aderenza nel corso degli anni considerati; le Regioni Lazio e Piemonte/Val d'Aosta sembrano confermare il più basso profilo di aderenza, come già osservato nella popolazione dei pazienti ipertesi.

	Ipertensione e specifiche indicazioni al trattamento									
	Ipertensione* [N=91.979]		Diabete mellito° [N=19.523]		Malattie CV [N=26.036]		Scompenso cardiaco [N=4214]		Malattia renale cronica [N=6938]	
	%	Δ % 08-04	%	Δ % 08-04	%	Δ % 08-04	%	Δ % 08-04	%	Δ % 08-04
Piemonte/Val d'Aosta	51,3	-0,4	61,8	-0,5	58,7	-1,0	56,9	+2,9	58,0	+0,9
Lombardia	55,0	0,0	66,9	+0,3	63,9	+0,2	66,0	-0,2	72,3	-0,1
Liguria	48,4	-1,0	58,7	-4,0	58,9	-0,6	57,5	+0,4	67,3	-2,7
Bolzano/Trento/ Friuli VG	56,4	0,0	68,6	+1,2	66,9	-0,3	67,4	-1,6	68,8	-1,9
Veneto	53,6	-1,2	68,6	-1,4	66,3	-0,2	65,0	+0,6	70,2	+0,9
Emilia Romagna	55,6	+0,4	71,0	+0,5	65,9	-0,1	66,2	+2,5	64,9	-0,1
NORD	54,0	-0,2	66,8	-0,3	64,2	-0,2	64,7	+0,8	67,8	-0,1
Toscana	54,8	+1,1	68,3	+2,2	62,6	-0,7	72,6	+0,7	70,9	+3,2
Marche/Umbria	55,1	+3,2	72,7	+4,3	68,1	+3,2	72,1	+2,3	70,3	+2,6
Lazio	47,8	-3,2	55,1	-3,9	53,6	-3,1	55,9	-0,2	60,0	-3,0
CENTRO	51,9	-0,1	63,3	+0,1	60,2	-0,7	65,8	+1,1	66,0	+0,4
Abruzzo/Molise	49,7	-1,2	61,3	-1,6	59,2	-1,0	42,1	-7,3	67,8	-3,0
Puglia	51,3	+0,2	63,6	+1,8	62,2	+0,5	60,8	+1,1	70,9	+2,4
Campania	55,6	+2,7	65,9	+3,0	63,1	+2,4	63,4	+1,7	68,6	+1,7
Basilicata/Calabria	52,7	-0,2	64,0	0,0	65,7	+1,5	60,5	+4,7	68,8	-1,4
Sicilia/Sardegna	52,1	-0,7	64,5	+0,2	64,4	+0,2	63,8	0,0	63,8	-1,8
SUD E ISOLE	52,8	+0,5	64,4	+1,1	63,4	+1,1	59,8	+0,4	67,9	+0,1
<b>ITALIA§</b>	<b>53,2</b>	<b>0,0</b>	<b>65,2</b>	<b>+0,3</b>	<b>63,2</b>	<b>+0,2</b>	<b>63,3</b>	<b>+0,8</b>	<b>67,6</b>	<b>+0,1</b>
	<b>(1,8)</b>		<b>(2,0)</b>		<b>(2,4)</b>		<b>(2,9)</b>		<b>(2,6)</b>	

N: si riferisce al numero di soggetti con specifiche diagnosi rilevate entro la fine dell'anno 2007 dalla popolazione del database HSD e con almeno una prescrizione di farmaci antiipertensivi registrata nel 2008.

\* In assenza di tutte le altre indicazioni cliniche al trattamento.

° In assenza di malattie cardiovascolari, scompenso cardiaco e malattia renale cronica.

§ In parentesi il numero medio di molecole per utilizzatore.

**INDICATORE 1.2: PREVALENZA D'USO (%) DI ACE INIBITORI/SARTANI IN SOGGETTI IPERTESI SENZA E CON SPECIFICHE INDICAZIONI AL TRATTAMENTO, CONFRONTO PER REGIONE: ANNI 2008-2004.**

In Italia l'uso di ACE inibitori e sartani si attesta al 55,7% della popolazione dei pazienti ipertesi, con un grado elevato di variabilità regionale (minimo: 47,7% in Piemonte/Val d'Aosta – massimo: 63,3% in Basilicata/Calabria), ma senza rilevanti variazioni temporali nel corso degli ultimi 5 anni (-0,6%). La presenza di indicazioni cliniche al trattamento, accanto alla diagnosi di ipertensione, aumenta sensibilmente la proporzione di pazienti trattati, raggiungendo il 70,5% per il diabete mellito, il 68,4% per le pregresse malattie cardiovascolari, il 62,7% per lo scompenso cardiaco ed il 65,9% per la malattia renale cronica. Da rilevare l'importante riduzione di prevalenza d'uso avvenuta nel corso degli ultimi 5 anni nei pazienti affetti da scompenso cardiaco (-4,9%). In generale, si osserva una prevalenza sensibilmente più alta nelle Regioni del Centro-Sud, sebbene questo risultato appare più marcato nei pazienti con malattie cardiovascolari e malattia renale cronica.

	Ipertensione e specifiche indicazioni al trattamento									
	Ipertensione* [N=125.263]		Diabete mellito° [N=23.762]		Malattie CV [N=31.335]		Scompenso cardiaco [N=5486]		Malattia renale cronica [N=8531]	
	%	Δ % 08-04	%	Δ % 08-04	%	Δ % 08-04	%	Δ % 08-04	%	Δ % 08-04
Piemonte/Val d'Aosta	47,7	-2,7	62,2	-2,6	57,8	-3,6	52,4	-5,6	56,0	-2,8
Lombardia	56,3	+0,9	71,4	-0,2	67,9	+0,1	65,1	-3,4	66,8	-1,2
Liguria	55,1	-0,9	67,2	-0,3	64,9	-2,0	52,2	-8,1	58,3	-5,6
Bolzano/Trento/ Friuli VG	50,9	-1,3	70,0	-0,9	64,4	-2,3	64,4	-7,1	58,9	-0,3
Veneto	51,6	-1,2	73,8	+0,3	68,3	-0,4	62,6	-5,4	61,2	-2,5
Emilia Romagna	55,8	+0,1	74,8	-0,7	69,7	-1,1	64,6	-4,0	63,7	-2,2
NORD	53,5	-0,4	70,6	-0,6	66,7	-1,0	62,4	-4,8	62,5	-2,0
Toscana	61,1	+0,4	74,8	-0,2	75,2	+0,3	67,6	-6,5	64,0	+0,6
Marche/Umbria	55,9	+1,0	70,9	-1,0	69,7	-0,2	69,3	-3,1	64,8	-2,2
Lazio	58,5	-0,2	68,5	-1,1	66,8	-1,3	61,3	-2,3	64,3	-2,3
CENTRO	58,7	+0,3	70,8	-0,8	70,0	-0,5	65,3	-3,6	64,4	-1,5
Abruzzo/Molise	51,4	-3,1	66,7	-3,1	66,9	-2,4	53,9	-9,4	76,4	-0,3
Puglia	60,2	-0,7	71,9	-1,2	71,7	-1,7	63,0	-4,6	70,5	-1,6
Campania	56,8	-2,2	70,7	-1,3	71,0	-1,0	65,6	-3,5	74,2	-0,5
Basilicata/Calabria	63,3	+0,3	77,1	+0,4	75,1	+0,1	70,1	-2,7	74,7	-0,4
Sicilia/Sardegna	55,7	-1,5	67,3	-1,9	66,3	-2,6	58,6	-7,1	57,9	-5,3
SUD E ISOLE	57,4	-1,5	70,1	-1,4	69,8	-1,5	62,0	-5,5	69,8	-1,6
<b>ITALIA</b>	<b>55,7</b>	<b>-0,6</b>	<b>70,5</b>	<b>-1,0</b>	<b>68,4</b>	<b>-1,1</b>	<b>62,7</b>	<b>-4,9</b>	<b>65,9</b>	<b>-1,6</b>

N: si riferisce al numero di soggetti con specifiche diagnosi rilevate entro la fine dell'anno 2007 dalla popolazione del database HSD.

\* In assenza di tutte le altre indicazioni cliniche al trattamento.

° In assenza di malattie cardiovascolari, scompenso cardiaco e malattia renale cronica.



**INDICATORE 1.3: RAPPORTO TRA CONSUMO (ESPRESSO IN DDD) DI SARTANI SUL TOTALE DEI FARMACI CHE AGISCONO SUL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA IN SOGGETTI IPERTESI SENZA E CON SPECIFICHE INDICAZIONI AL TRATTAMENTO, CONFRONTO PER REGIONE: ANNI 2008-2004.**

Il consumo di sartani, sul totale dei farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina, si attesta al 38,8% del consumo complessivo con un aumento medio annuo del 3,4%. Tali stime sono simili anche nei soggetti con diabete mellito (35,7%), malattie cardiovascolari (31,0%) e malattia renale cronica (37,4%), confermando in parte che la scelta dei sartani in sostituzione agli ACE inibitori non sembra imputabile a criteri di caratterizzazione clinica dei pazienti trattati. Il dato regionale mostra risultati variabili in base all'indicazione clinica, sebbene il trend generale mostra una maggiore prevalenza di sartani nelle Regioni del Sud. Nei soggetti esclusivamente ipertesi si osserva un ampio scostamento tra il valore minimo registrato nel Veneto (25,2%) ed il valore massimo registrato nel Lazio (52,0%). Lo scostamento si riduce lievemente per tutte le altre indicazioni cliniche, sebbene il valore massimo di prevalenza è sempre attribuibile alla Regione Lazio.

	Ipertensione e specifiche indicazioni al trattamento									
	Ipertensione* [DDD=543,5]		Diabete mellito° [DDD=837,6]		Malattie CV [DDD=834,1]		Scompenso cardiaco [DDD=775,0]		Malattia renale cronica [DDD=875,1]	
	%	Δ % 08-04	%	Δ % 08-04	%	Δ % 08-04	%	Δ % 08-04	%	Δ % 08-04
Piemonte/Val d'Aosta	34,6	+3,7	31,0	+3,0	29,8	+3,4	27,5	-4,3	32,1	+3,5
Lombardia	36,7	+2,8	32,1	+2,5	29,5	+3,0	29,3	+3,1	34,0	+0,9
Liguria	47,8	+2,9	41,4	+2,7	34,5	+10,1	29,2	-0,4	43,1	+4,5
Bolzano/Trento/ Friuli VG	34,9	+7,0	33,5	+5,6	28,5	+4,9	26,9	+5,4	38,7	+5,7
Veneto	25,2	+4,7	23,4	+4,8	22,1	+3,6	15,8	-0,4	35,0	+4,0
Emilia Romagna	35,7	+4,9	33,1	+6,7	26,6	+3,6	26,0	+5,4	35,5	+8,2
NORD	34,8	+4,0	31,2	+4,0	27,7	+4,0	26,3	+2,8	35,2	+3,5
Toscana	28,5	+5,5	25,3	+3,7	23,9	+3,6	27,9	+11,2	33,2	+6,1
Marche/Umbria	32,9	+1,7	31,3	+0,9	24,8	-0,3	25,3	+9,8	32,1	+7,7
Lazio	52,0	+2,2	47,2	+3,5	42,0	+3,5	41,2	+3,4	45,1	-0,5
CENTRO	39,3	+2,9	35,9	+2,3	30,9	+2,6	31,4	+6,6	37,7	+2,6
Abruzzo/Molise	35,9	+0,8	36,8	+2,6	28,4	+1,8	31,5	+3,3	32,3	+3,5
Puglia	50,0	+6,2	45,8	+4,6	36,9	+3,7	32,2	-3,0	38,9	+4,1
Campania	45,4	+2,9	43,5	+6,1	38,9	+4,7	37,5	+5,7	42,6	+5,0
Basilicata/Calabria	46,7	+5,5	39,4	+3,3	33,3	+3,8	25,8	+4,1	42,5	+6,6
Sicilia/Sardegna	40,3	+0,2	37,2	+2,3	32,3	+0,6	36,9	+11,3	37,8	-0,6
SUD E ISOLE	44,2	+3,0	40,7	+3,9	35,1	+3,0	33,6	+4,9	39,3	+2,8
<b>ITALIA</b>	<b>38,8</b>	<b>+3,4</b>	<b>35,7</b>	<b>+3,7</b>	<b>31,0</b>	<b>+3,4</b>	<b>29,4</b>	<b>+4,0</b>	<b>37,4</b>	<b>+3,3</b>

DDD: esprime le DDD/1000 pazienti (con specifiche diagnosi) die. Le DDD si riferiscono alle prescrizioni di farmaci per il sistema renina-angiotensina effettuate nel corso del 2008.

\* In assenza di tutte le altre indicazioni cliniche al trattamento.

° In assenza di malattie cardiovascolari, scompenso cardiaco e malattia renale cronica.

## ◆ Farmaci ipolipemizzanti

### *Razionale*

La terapia con farmaci ipolipemizzanti va presa in considerazione in tutti i pazienti con diabete mellito di età superiore ai 40 anni e nei pazienti più giovani se è presente un danno d'organo, uno scarso controllo glicemico (HbA1c >9%), bassi livelli di colesterolo HDL, ipertensione o storia familiare di eventi cardiovascolari precoci. Nella prevenzione degli eventi cardiovascolari le linee-guida più recenti hanno stabilito che il valore ottimale di LDL circolante varia in relazione al livello di rischio da <70-100 mg/dL nei soggetti con pregresso evento cardiovascolare e/o in presenza di alto rischio, fino a <130 mg/dL nei soggetti a moderato rischio cardiovascolare (**Indicatore 1.4**).

Le indagini economiche hanno dimostrato per questi farmaci un rapporto costo-efficacia favorevole in prevenzione secondaria; viceversa nella prevenzione primaria tale rapporto è dipendente dal livello di rischio e dalla capacità di mantenere un'adeguata compliance in pazienti potenzialmente più giovani ed in assenza di sintomi conclamati.

I dati OsMed relativi all'uso dei farmaci ipolipemizzanti nel 2007 hanno mostrato una prevalenza d'uso associata all'aumento del rischio cardiovascolare, sebbene un'ampia proporzione di soggetti ad alto rischio non riceve alcun trattamento. Inoltre, l'aderenza (compliance) risulta inadeguata in tutti i pazienti osservati. Come già segnalato per i farmaci antiipertensivi, la non-aderenza ha un effetto negativo sulla salute pubblica e sui costi sanitari, sia come conseguenza di un aumento del numero di eventi potenzialmente prevenibili, sia come conseguenza del costo di un trattamento non efficace (**Indicatore 1.5**).

Nonostante l'alto profilo di tollerabilità, anche per le statine si sono evidenziate reazioni avverse, la più comune delle quali è rappresentata dalla miopatia o nella sua forma più grave dalla rabdomiolisi. La co-somministrazione di farmaci potenzialmente interagenti sembra essere una delle cause più comuni. Un'analisi condotta dalla FDA ha mostrato che circa il 50% dei casi di rabdomiolisi è risultato associato ad un'interazione farmacologica. La maggior parte di queste interazioni riguarda l'enzima CYP3A4 che è coinvolto nel metabolismo di simvastatina, lovastatina ed atorvastatina. Un'azione di inibizione di tale isoenzima determina un aumento delle concentrazioni plasmatiche di statine e, di conseguenza, un aumento del rischio di interazione. Tra i farmaci potenzialmente interagenti sono state documentate solide evidenze a carico dei derivati imidazolici e dell'amiodarone. Pertanto, sebbene diversi studi hanno rilevato che soltanto il 3% circa delle interazioni farmacologiche porti ad un evento avverso clinicamente rilevante, esiste la necessità di stimare la dimensione del problema, per programmare eventuali interventi educativi (**Indicatore 1.6**).



### **Indicatori di appropriatezza**

- 1.4 Numero di pazienti in trattamento con ipolipemizzanti **[numeratore]**: 1) nella popolazione in studio e nei soggetti con: 2) ipertensione; 3) ipertensione e diabete mellito; 4) malattie cardiovascolari (coronarica o ischemica cerebrale) **[denominatori]**.
- 1.5 Numero di pazienti aderenti (unità posologica/Utilizzatore >290/anno) al trattamento con farmaci ipolipemizzanti **[numeratore]**, sul totale dei soggetti in terapia con ipolipemizzanti affetti da: 1) ipertensione; 2) ipertensione e diabete mellito; 3) malattie cardiovascolari (coronarica o ischemica cerebrale) **[denominatori]**.
- 1.6 Numero di pazienti in terapia concomitante (DDD/Utilizzatore >15/anno) con statine (simvastatina, lovastatina, atorvastatina), derivati imidazolici (itraconazolo, fluconazolo) ed amiodarone **[numeratori]**, sul totale dei pazienti trattati con statine **[denominatore]**.

---

### **Bibliografia di riferimento**

- Detection evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel - ATP III). [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm)
- Capelli O, et al. Statine in prevenzione primaria. A chi sono utili? CeVEAS: Pacchetti informativi sui farmaci 2005;13:1-14.
- Ward S, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess* 2007;11:1-160, iii-iv.
- Gruppo di lavoro OsMed. L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale anno 2007. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2008.
- Frishman WH, Horn J. Statin-drug interactions: not a class effect. *Cardiol Rev* 2008;16:205-12.
- Molden E, Skovlund E, Braathen P. Risk management of simvastatin or atorvastatin interactions with CYP3A4 inhibitors. *Drug Saf* 2008;31:587-96.

**INDICATORE 1.4: PREVALENZA D'USO (%) DI FARMACI IPOLIPEMIZZANTI IN SOGGETTI CON SPECIFICHE INDICAZIONI AL TRATTAMENTO, CONFRONTO PER REGIONE: ANNI 2008-2004.**

La prevalenza d'uso di ipolipemizzanti nella popolazione generale si attesta all'8,1%, con un aumento medio annuo del 3,6% rilevato negli ultimi 5 anni. Questo dato è omogeneamente distribuito in tutto il territorio nazionale, con una lieve prevalenza nelle Regioni del Centro Italia. In presenza di ipertensione, la proporzione di soggetti trattati aumenta sensibilmente (12,3%), sebbene si registri un trend negativo nella prevalenza d'uso nelle Regioni del Nord (-0,4%) e del Sud (-3,2%). La prevalenza d'uso aumenta in presenza di ipertensione e diabete mellito (34,1%) ed in presenza di eventi cardiovascolari maggiori (43,4%). Sebbene la proporzione di soggetti non trattati sia ancora superiore al 50%, il trend degli ultimi 5 anni è in aumento. Questo dato appare particolarmente rilevante nei soggetti affetti da ipertensione e diabete, con un aumento medio annuo del 7,5%. Per questo indicatore si registra un'ampia variabilità regionale, sia nella coorte dei soggetti diabetici e ipertesi (minimo: 27,9% in Toscana, massimo: 38,3% in Basilicata/Calabria) che in quella affetta da eventi cardiovascolari maggiori (minimo: 35,8% in Abruzzo/Molise, massimo: 47,3% in Puglia).

	Specifiche indicazioni al trattamento							
	Popolazione generale [N=739.898]		Ipertensione* [N=129.660]		Ipertensione e diabete mellito° [N=25.766]		Malattie cardiovascolari [N=46.613]	
	%	Δ % 08-04	%	Δ % 08-04	%	Δ % 08-04	%	Δ % 08-04
Piemonte/Val d'Aosta	5,9	+2,6	8,2	-2,0	30,5	+7,5	36,1	-0,3
Lombardia	8,4	+4,8	12,9	-0,1	37,7	+9,7	46,9	+2,9
Liguria	8,3	+1,2	10,3	-5,0	33,6	+8,7	41,5	+2,9
Bolzano/Trento/Friuli VG	7,6	+3,0	11,3	-2,6	32,6	+6,9	43,3	+1,1
Veneto	8,0	+4,7	11,6	-1,2	36,6	+9,8	45,3	+2,7
Emilia Romagna	9,8	+4,3	13,7	+0,8	30,2	+5,6	45,2	+3,5
<b>NORD</b>	<b>8,1</b>	<b>+4,0</b>	<b>11,8</b>	<b>-0,8</b>	<b>34,5</b>	<b>+8,6</b>	<b>44,3</b>	<b>+2,5</b>
Toscana	7,3	+8,0	10,0	+2,3	27,9	+11,7	39,8	+5,3
Marche/Umbria	9,7	+7,8	14,4	+3,4	34,6	+14,0	46,8	+5,4
Lazio	8,4	+1,4	15,1	-1,8	32,1	+3,0	41,8	+2,3
<b>CENTRO</b>	<b>8,3</b>	<b>+4,7</b>	<b>13,3</b>	<b>+0,8</b>	<b>31,5</b>	<b>+7,8</b>	<b>42,5</b>	<b>+4,2</b>
Abruzzo/Molise	7,2	+6,9	9,8	+1,4	32,8	+13,8	35,8	+2,7
Puglia	8,0	+6,0	13,1	+0,3	36,7	+8,8	47,3	+2,5
Campania	8,8	-0,3	13,6	-6,0	34,1	+5,9	41,8	+0,3
Basilicata/Calabria	8,9	+6,8	13,2	+1,6	38,3	+7,6	47,3	+2,8
Sicilia/Sardegna	7,3	+0,9	11,8	-4,8	33,2	+3,2	41,6	+0,5
<b>SUD E ISOLE</b>	<b>8,1</b>	<b>+2,4</b>	<b>12,5</b>	<b>-3,2</b>	<b>34,6</b>	<b>+6,3</b>	<b>42,7</b>	<b>+1,2</b>
<b>ITALIA</b>	<b>8,1</b>	<b>+3,6</b>	<b>12,3</b>	<b>-1,4</b>	<b>34,1</b>	<b>+7,5</b>	<b>43,4</b>	<b>+2,4</b>

N: si riferisce al numero di soggetti con specifiche diagnosi rilevato entro la fine dell'anno 2007 dalla popolazione del database HSD.

\* In assenza di tutte le altre indicazioni cliniche al trattamento.

° In assenza di malattie cardiovascolari.



**INDICATORE 1.5: PERCENTUALE DI PAZIENTI ADERENTI (UNITÀ POSOLOGICA/UTILIZZATORE >290/ANNO) ALLA TERAPIA CON IPOLIPEMIZZANTI IN SOGGETTI CON SPECIFICHE INDICAZIONI AL TRATTAMENTO, CONFRONTO PER REGIONE: ANNI 2008-2004.**

L'aderenza al trattamento con ipolipemizzanti varia in relazione alle caratteristiche cliniche dei pazienti trattati, ma si mantiene a livelli inadeguati anche per i soggetti a maggiore rischio cardiovascolare. La proporzione di pazienti aderenti si attesta al 32,2% in presenza di ipertensione, al 39,0% in presenza di ipertensione e diabete mellito, mentre raggiunge il 50,9% in presenza di eventi cardiovascolari maggiori. Nonostante l'ampia proporzione di pazienti non adeguatamente trattati, si deve tuttavia sottolineare un aumento negli ultimi 5 anni della percentuale di aderenza (da +4,8% nei pazienti con malattia cardiovascolari a +6,6% nei pazienti con ipertensione), sebbene questo trend mostri un rallentamento rispetto al dato osservato nel 2007 (vedi OsMed 2007).

Nei pazienti con ipertensione il profilo di aderenza risulta più alto nel Veneto (36,0%), mentre il valore più basso è stato registrato in Liguria (20,0%). Nei pazienti con ipertensione e diabete mellito l'aderenza più alta è stata registrata nel Veneto (51,7%) e la più bassa nel Lazio (31,3%). Infine nei pazienti con eventi cardiovascolari maggiori il migliore profilo di aderenza si è registrato nelle Regioni di Bolzano/Trento/Friuli VG (58,0%), mentre il Lazio ha mostrato il valore più basso (41,3%).

	Specifiche indicazioni al trattamento					
	Ipertensione* [N=15.939]		Ipertensione e diabete mellito° [N=8776]		Malattie cardiovascolari [N=20.248]	
	%	Δ % 08-04	%	Δ % 08-04	%	Δ % 08-04
Piemonte/Val d'Aosta	28,6	+3,3	39,8	+11,9	47,9	+5,4
Lombardia	34,1	+7,6	42,5	+9,4	52,9	+5,6
Liguria	20,0	-2,1	34,5	+4,5	47,2	+6,6
Bolzano/Trento/Friuli VG	38,7	+11,5	41,0	+4,3	58,0	+5,3
Veneto	36,0	+5,2	43,5	+4,8	52,6	+5,0
Emilia Romagna	34,8	+5,5	43,0	+4,3	52,8	+4,5
NORD	33,6	+6,2	41,8	+7,1	52,5	+5,3
Toscana	28,8	+5,1	37,3	+3,4	47,3	+3,1
Marche/Umbria	32,0	+9,3	36,2	+10,2	53,4	+9,3
Lazio	25,0	-0,2	31,3	-0,8	41,3	-1,7
CENTRO	27,7	+3,6	34,1	+2,8	46,6	+3,0
Abruzzo/Molise	31,0	+4,3	33,7	-1,2	48,2	+5,1
Puglia	32,0	+9,0	38,1	+12,6	52,4	+3,8
Campania	33,2	+12,8	35,9	+9,2	49,5	+8,6
Basilicata/Calabria	29,6	+4,2	37,7	+6,3	50,8	+3,1
Sicilia/Sardegna	34,8	+7,5	40,4	+4,5	52,2	+2,9
SUD E ISOLE	32,9	+8,8	37,9	+6,8	50,9	+5,2
<b>ITALIA</b>	<b>32,2</b>	<b>+6,6</b>	<b>39,0</b>	<b>+6,3</b>	<b>50,9</b>	<b>+4,8</b>

N: si riferisce al numero di soggetti con specifiche diagnosi rilevato entro la fine dell'anno 2007 dalla popolazione del database HSD e con almeno una prescrizione di farmaci ipolipemizzanti nel 2008.

\* In assenza di tutte le altre indicazioni cliniche al trattamento.

° In assenza di malattie cardiovascolari.

**INDICATORE 1.6: PREVALENZA (x 1000 UTILIZZATORI DI STATINE)\* DI PAZIENTI IN TRATTAMENTO CONCOMITANTE (DDD/UTILIZZATORE >15/ANNO) CON STATINE E FARMACI POTENZIALMENTE INTERAGENTI, CONFRONTO PER REGIONE: ANNO 2008.**

Tali stime devono essere interpretate con estrema cautela in quanto partono dal principio che: 1) ad una prescrizione corrisponde un'effettiva assunzione del farmaco; 2) i MMG all'atto della prescrizione non hanno provveduto ad effettuare alcun aggiustamento nel dosaggio (in molte circostanze questo approccio rappresenta un'efficace strategia di prevenzione all'insorgenza di eventi avversi da interazioni farmacologiche).

I risultati dell'analisi indicano che su 1000 pazienti in trattamento con statine (simvastatina, atorvastatina, lovastatina), 1,8 pazienti hanno ricevuto un trattamento concomitante (>15 giorni/anno) con derivati imidazolici e 25,5 pazienti con amiodarone. Se tali risultati vengono trasferiti all'intera popolazione italiana possiamo stimare in circa 110.000 i pazienti trattati con statine che risultano potenzialmente a rischio di interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti. Tale dato mostra un'ampia variabilità regionale con la minore prevalenza nelle Regioni Bolzano/Trento/Friuli VG (16,1/1000 utilizzatori) e la maggiore in Puglia (31,4/1000 utilizzatori).

	Derivati Imidazolici°	Amiodarone	Totale
Piemonte/Val d'Aosta (2081)	2,4	18,7	21,1
Lombardia (7094)	1,7	35,7	37,4
Liguria (1054)	1,9	16,1	18,0
Bolzano/Trento/Friuli VG (1556)	0,6	15,4	16,1
Veneto (3226)	2,2	27,6	29,8
Emilia Romagna (3518)	0,9	17,1	17,9
<b>NORD (18529)</b>	<b>1,6</b>	<b>26,0</b>	<b>27,6</b>
Toscana (2158)	-	24,6	24,6
Marche/Umbria (2102)	1,0	23,3	24,3
Lazio (3066)	2,3	28,0	30,3
<b>CENTRO (7326)</b>	<b>1,2</b>	<b>25,7</b>	<b>26,9</b>
Abruzzo/Molise (954)	1,0	17,8	18,9
Puglia (2480)	0,4	30,6	31,0
Campania (3917)	2,8	28,6	31,4
Basilicata/Calabria (1643)	2,4	18,9	21,3
Sicilia/Sardegna (4127)	3,4	21,3	24,7
SUD E ISOLE (13121)	2,4	24,7	27,1
<b>ITALIA (38976)</b>	<b>1,8</b>	<b>25,5</b>	<b>27,3</b>

\*Simvastatina, atorvastatina, lovastatina; °Itraconazolo, fluconazolo

In parentesi il numero di pazienti in trattamento con le statine considerate nel corso del 2008.



## 2. Farmaci per la prevenzione ed il trattamento di eventi tromboembolici

### ◆ Inquadramento del problema

La fibrillazione atriale (FA), la più comune delle aritmie cardiache, è una tachiaritmia sopraventricolare caratterizzata dall'attivazione non coordinata degli atri con deterioramento della funzione meccanica. La sua prevalenza nella popolazione è direttamente correlata all'età, potendo variare da 0,5% nella fascia di età 50-59 anni fino al 10% negli ultra 80enni. La prevalenza appare in costante aumento nel mondo occidentale, sia a causa del progressivo invecchiamento della popolazione, sia perché la mortalità associata alle complicanze della FA si riduce progressivamente grazie ad adeguate strategie preventive.

L'ictus ed il tromboembolismo rappresentano le maggiori cause di morbilità e mortalità associate alla FA. Diversi studi hanno dimostrato che l'ictus ischemico si manifesta con frequenza 5-6 volte maggiore nei pazienti con FA, rispetto ai soggetti in ritmo sinusale. L'incidenza di ictus in pazienti affetti da FA può raggiungere il 13% per anno. I meccanismi che conferiscono un rischio aumentato di ictus e di embolia sistemica nella FA sono multipli, complessi ed in grado di interagire fra di loro. Uno stato pro-trombotico, di ipercoagulabilità associata a stasi atriale ed a danni endoteliali rappresentano alcuni dei fattori necessari per la formazione del trombo.

### Bibliografia di riferimento

- Ryder KM, et al. Epidemiology and significance of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;84:131R-138R.
- Go AS, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-5.
- Lakshminarayan K, et al. Atrial fibrillation and stroke in the general medicare population: a 10-year perspective (1992 to 2002). *Stroke* 2006;37:1969-74.
- Savelieva I, et al. Stroke in atrial fibrillation: update on pathophysiology, new antithrombotic therapies, and evolution of procedures and devices. *Ann Med* 2007;39:371-91.

### Razionale

L'uso della terapia antitrombotica per la riduzione del rischio di ictus ischemico in pazienti affetti da FA cronica rappresenta la principale strategia per la prevenzione di questa complicanza alla stessa stregua del controllo del ritmo cardiaco. Una recente meta-analisi ha stabilito per gli anticoagulanti orali (warfarin ed acenocumarolo) e per gli antiaggreganti piastrinici (AP) una riduzione dell'incidenza di ictus del 64% e del 22%, rispettivamente. Pertanto, l'uso della terapia anticoagulante orale (TAO) per la riduzione del rischio di ictus in pazienti affetti da FA cronica è ormai universalmente raccomandata come la principale strategia per la prevenzione di questa complicanza.

Sebbene le linee-guida hanno prodotto degli algoritmi di stratificazione del rischio di ictus che potrebbero assistere il medico prescrittore nel processo decisionale relativo al trat-

tamento con TAO, molti pazienti che possono trarre beneficio da questa terapia vengono trattati con AP, farmaci di seconda scelta in quanto meno efficaci (**Indicatore 2.1**).

Tale comportamento è imputabile alla difficoltà di gestione dei soggetti in trattamento con TAO. Infatti, sia l'efficacia che la sicurezza (primariamente il rischio di emorragia) sono strettamente connessi ad un indice di coagulazione (INR); il monitoraggio dell'INR ed eventuali aggiustamenti nel dosaggio sono frequenti e profondamente influenzati dall'uso di farmaci concomitanti, dalla dieta e da malattie di varia natura.

Poiché l'incidenza di eventi emorragici maggiori si aggira intorno al 7-8%/anno anche una lieve riduzione della percentuale di soggetti trattati con farmaci potenzialmente interagenti potrebbe comportare un importante beneficio (**Indicatore 2.2**). Nonostante l'elevato numero di casi clinici, esistono pochi studi che confermano un aumento del rischio di eventi emorragici da interazione farmacologica. In una coorte di pazienti trattati con warfarin, l'uso concomitante di fluorochinoloni, co-trimoxazolo, e fluconazolo ha aumentato il rischio di eventi emorragici da 1,52 (95% IC: 1,18-1,94) per ciprofloxacina fino a 2,76 (95% IC: 2,20-3,46) per il co-trimoxazolo. In un altro studio condotto nei Paesi Bassi l'uso concomitante di warfarin/acenocumarolo ed SSRI ha aumentato il rischio di ospedalizzazione per sanguinamento non gastrointestinale (OR: 1,7; 95% IC: 1,1-2,5).

### *Indicatori di appropriatezza*

- 2.1 Numero di pazienti in trattamento con TAO [**numeratore**], sul totale dei soggetti con diagnosi di FA, stratificati in base a tre differenti livelli di rischio di ictus [**denominatori**].
- 2.2 Numero di pazienti in terapia concomitante (DDD/Utilizzatore >7/anno) con TAO ed SSRI, fluorochinoloni, fluconazolo/co-trimoxazolo, FANS [**numeratori**], sul totale dei pazienti trattati con TAO [**denominatore**].

---

### **Bibliografia di riferimento**

- Wyse DG, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834-40.
- Nieuwlaat R, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422-34.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Atrial fibrillation: national clinical guideline for management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, 2006.
- Hart RG, et al. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
- Schelleman H, et al. Warfarin with fluoroquinolones, sulfonamides, or azole antifungals: interactions and the risk of hospitalization for gastrointestinal bleeding. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:581-8.
- Schalekamp T, et al. Increased bleeding risk with concurrent use of selective serotonin reuptake inhibitors and coumarins. *Arch Intern Med* 2008;168:180-185.



**INDICATORE 2.1: PREVALENZA D'USO (%) DI FARMACI ANTICOAGULANTI ORALI NEI PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE, STRATIFICATI IN BASE A DIVERSI LIVELLI DI RISCHIO PER ICTUS, CONFRONTO PER REGIONE: ANNI 2008-2004.**

La prevalenza d'uso di TAO è fortemente influenzata sia dai livelli di rischio di ictus, che dall'area di geografica di riferimento. Nei pazienti a basso rischio la prevalenza d'uso si attesta al 15,0% con un gradiente Nord-Sud variabile dal 19,3% al 9,2% e con una riduzione media nel corso degli ultimi 5 anni pari al -2,6%. Il trend annuale si inverte nei pazienti a moderato ed alto rischio che mostrano un aumento medio pari a +0,5% e +1,2%, rispettivamente. Tale trend appare molto marcato in Campania ed in Basilicata/Calabria. Nei pazienti a rischio moderato la prevalenza d'uso si attesta al 32,0% con un valore massimo registrato in Emilia Romagna (38,9%) e uno minimo nel Lazio (23,0%), mentre nei pazienti ad alto rischio la prevalenza sale al 38% (anche in questo caso il valore massimo è registrato in Emilia Romagna [43,9%] ed il minimo nel Lazio [30,4%]).

Fibrillazione atriale e livelli di rischio per Ictus						
	Basso* [N=1086]		Moderato° [N=5640]		Alto# [N=9204]	
	%	Δ % 08-04	%	Δ % 08-04	%	Δ % 08-04
Piemonte/Val d'Aosta	14,5	-6,3	32,2	-3,8	35,2	-4,8
Lombardia	20,0	+2,8	30,9	+1,4	43,1	+3,3
Liguria	25,9	+8,0	31,4	-0,4	34,9	-1,0
Bolzano/Trento/Friuli VG	24,4	+5,9	35,8	+1,2	39,6	-2,8
Veneto	16,1	-8,5	38,3	-0,7	41,3	+0,2
Emilia Romagna	20,0	-4,2	38,9	+0,8	43,5	+0,4
<b>NORD</b>	<b>19,3</b>	<b>-1,2</b>	<b>34,3</b>	<b>-0,3</b>	<b>40,9</b>	<b>+0,1</b>
Toscana	7,9	-9,8	37,9	+1,1	43,1	+2,9
Marche/Umbria	12,5	-8,1	31,4	+0,2	40,5	+2,0
Lazio	20,2	+11,2	23,0	+0,8	30,4	+6,7
<b>CENTRO</b>	<b>13,9</b>	<b>+0,3</b>	<b>31,0</b>	<b>+0,4</b>	<b>38,2</b>	<b>+3,2</b>
Abruzzo/Molise	7,3	-14,8	26,9	-2,0	35,0	-0,2
Puglia	11,1	-2,9	28,6	+2,5	33,5	+1,2
Campania	9,1	+0,7	28,4	+6,5	28,9	+5,7
Basilicata/Calabria	10,0	+1,2	32,0	+7,9	40,9	+16,6
Sicilia/Sardegna	8,5	-12,1	28,4	+0,6	28,8	-0,7
<b>SUD E ISOLE</b>	<b>9,2</b>	<b>-6,5</b>	<b>28,6</b>	<b>+2,7</b>	<b>31,9</b>	<b>+2,8</b>
<b>ITALIA</b>	<b>15,0</b>	<b>-2,4</b>	<b>32,0</b>	<b>+0,5</b>	<b>38,0</b>	<b>+1,2</b>

N: si riferisce al numero di soggetti con un determinato rischio di ictus, rilevato entro la fine dell'anno 2007 dalla popolazione del database HSD.

\* Basso: età <minore 65 anni senza rischio moderato o alto.

° Moderato: almeno uno dei seguenti criteri: 1) età > 65 anni, in assenza di patologie ischemiche cerebrali e/o malattie valvolari; 2) età <75 anni con ipertensione, diabete o malattie vascolari.

# Alto: almeno uno dei seguenti criteri: 1) Patologie ischemiche cerebrali e/o tromboembolismo venoso/embolia polmonare; 2) Età >75 con ipertensione, diabete o malattie vascolari periferiche; 3) malattie valvolari o scompenso cardiaco.

**INDICATORE 2.2: PREVALENZA (x 1000 UTILIZZATORI DI TAO) DI PAZIENTI IN TRATTAMENTO CONCOMITANTE (DDD/UTILIZZATORE >7/ANNO) CON TAO E FARMACI POTENZIALMENTE INTERAGENTI, CONFRONTO PER REGIONE: ANNO 2008.**

Anche per questa analisi valgono le stesse cautele di interpretazione dei risultati già menzionate per l'indicatore 1.6. In generale, si osserva un'ampia prevalenza di pazienti in trattamento concomitante con TAO ed SSRI (88,7/1000 utilizzatori), fluorochinoloni (43,9/1000 utilizzatori), fluconazolo e co-trimoxazolo (8,3/1000 utilizzatori) e FANS (128,9/1000 utilizzatori). La potenziale interazione tra TAO ed SSRI fa registrare un'ampia variabilità regionale con il valore massimo osservato in Toscana (150,1/1000 utilizzatori) ed il minimo in Abruzzo (40,1/1000 utilizzatori). Particolare rilievo assume la prevalenza di pazienti in trattamento concomitante con TAO e FANS che si attesta a 128,9 pazienti/1000 utilizzatori con un valore minimo in Piemonte/Val d'Aosta (62,5/1000 utilizzatori) ed un massimo in Puglia (201,4/1000 utilizzatori).

	SSRI	Fluorochinoloni	Fluconazolo & Co-trimoxazolo	FANS
Piemonte/Val d'Aosta (768)	91,1	45,6	5,2	62,5
Lombardia (1994)	101,3	44,6	13,5	114,8
Liguria (324)	89,5	21,6	6,2	117,3
Bolzano/Trento/Friuli VG (539)	85,3	42,7	13,0	135,4
Veneto (1128)	76,2	43,4	8,9	124,1
Emilia Romagna (1118)	104,7	30,4	6,3	93,9
NORD (5871)	93,7	40,4	9,7	107,8
Toscana (726)	150,1	31,7	8,3	99,2
Marche/Umbria (486)	90,5	61,7	4,1	84,4
Lazio (652)	61,3	61,3	4,6	170,2
CENTRO (1864)	103,5	49,9	5,9	120,2
Abruzzo/Molise (274)	40,1	36,5	10,9	142,3
Puglia (561)	49,9	44,6	5,3	201,4
Campania (736)	87,0	62,5	8,2	199,7
Basilicata/Calabria (358)	47,5	30,7	5,6	111,7
Sicilia/Sardegna (756)	80,7	46,3	5,3	194,4
SUD E ISOLE (2685)	67,4	47,3	6,7	181,0
<b>ITALIA (10420)</b>	<b>88,7</b>	<b>43,9</b>	<b>8,3</b>	<b>128,9</b>

*In parentesi il numero di pazienti in trattamento con TAO nel corso del 2008*



### 3. Farmaci per il trattamento dell'ulcera peptica e della malattia da reflusso gastroesofageo

#### ◆ Inquadramento del problema

La dispepsia rappresenta uno dei sintomi più frequenti (~20-30%) della popolazione adulta, sebbene solo in una limitata parte dei casi si può associare a lesioni d'organo, come l'ulcera peptica gastroduodenale o la malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE). La prevalenza dei sintomi correlati alla MRGE nella popolazione generale è difficile da stimare poiché solo i pazienti più severi si rivolgono al medico. Essa oscilla dal 2 al 26%, aumentando quando vengono indagati campioni selezionati, come ad esempio quelli affetti da dispepsia funzionale (50%).

L'incidenza dell'ulcera peptica (gastrica e duodenale) è associata al tasso di infezione da *Helicobacter pylori*, all'invecchiamento della popolazione ed all'uso degli antiinfiammatori non steroidei (FANS). In generale, nel corso degli ultimi decenni si è assistito ad una costante riduzione dei tassi di incidenza.

Non esistono a tal proposito dati che possano chiarire se tale decremento sia dovuto alla terapia eradicante per *H. pylori* che riduce le recidive dell'ulcera non complicata, oppure al diffuso impiego degli inibitori della pompa protonica (IPP). Tuttavia, gli studi più recenti sottolineano l'efficacia degli IPP, sia nell'alleviare la sintomatologia gastrointestinale nella terapia eradicante, sia nella prevenzione delle gastropatie da FANS nelle condizioni di rischio descritte dalla nota AIFA 1.

#### Bibliografia di riferimento

- Lassen A, et al. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993-2002: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:945-53.
- Huang JQ, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002 359(9300):14-22.
- Vergara M, et al. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1411-8.

#### Razionale

Gli IPP attualmente in commercio in Italia sono l'omeprazolo, il pantoprazolo, il lansoprazolo, il rabeprazolo e l'esomeprazolo. L'efficacia clinica di tali farmaci è stata dimostrata in tutte le condizioni cliniche associate ai sintomi dispeptici.

Queste molecole hanno una differente farmacocinetica che si traduce in una differenza nel tempo di insorgenza dell'effetto antisecretorio e nella entità della inibizione della pompa protonica nelle prime ore di terapia. In una recente meta-analisi, l'esomeprazolo ha mostrato un incremento relativo del 5% nella probabilità di guarigione dei sintomi dell'esofagite da reflusso dopo 8 settimane di trattamento e dell'8% nella probabilità di remissione dei sintomi erosivi associati alla MRGE ed all'ulcera peptica dopo 4 settimane di trattamento. Tuttavia, il beneficio clinico appare trascurabile nella maggior parte dei pazienti con grado modesto di severità clinica trattati per le condizioni previste dalle note AIFA 1 e 48 (NNT >30).

Le note AIFA indicano l'impiego di tali farmaci, per un periodo non inferiore a 4 settimane, nell'ulcera peptica e nella MRGE con o senza esofagite, mentre un trattamento prolungato (fino ad un anno) è previsto nella sindrome di Zollinger-Ellison (**Indicatore 3.1**). La terapia con IPP viene inoltre indicata per la prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore in pazienti in trattamento cronico con FANS o in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi, purché sussistano condizioni di alto rischio gastrointestinale (**Indicatore 3.2**).

### *Indicatori di appropriatezza*

- 3.1 Numero di pazienti non aderenti (DDD/Utilizzatore <28/anno) alla terapia con IPP [**numeratore**], sul totale dei soggetti trattati con IPP per patologie gastro-intestinali (ulcera peptica, MRGE, sindrome di Zollinger-Ellison) nel corso dell'anno di osservazione [**denominatore**].
- 3.2 Numero di pazienti in trattamento con IPP [**numeratore**], in rapporto: 1) alla popolazione generale; 2) ai pazienti in trattamento cronico (DDD/Utilizzatore >90/anno) con FANS/ASA; 3) ai pazienti in trattamento cronico con FANS/ASA con uno o più dei seguenti fattori di rischio di sanguinamento gastrointestinale: a) età >75 anni; b) pregressa diagnosi di patologie gastrointestinali; c) uso di TAO e/o corticosteroidi sistemici (DDD/Utilizzatore >90/anno) [**denominatori**].

---

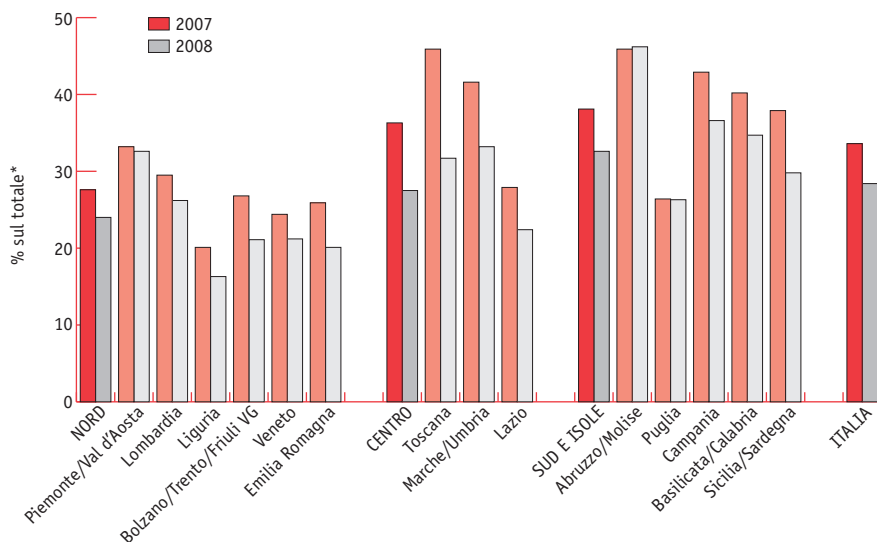
### **Bibliografia di riferimento**

- Vergara M, et al. Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter Pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Therapy* 2003;15:647-645.
- Fennerty MB, et al. Efficacy of esomeprazole 40 mg vs lansoprazole 30 mg for healing moderate to severe erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:455-463.
- Cooper BT, et al. Continuous treatment of Barrett oesophagus patients with proton pump inhibitors up to 13 years: observations on regression and cancer incidence. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:727-733.
- Goldstein JL, et al. Intra-gastric acid control in non-steroidal anti-inflammatory drug users: comparison of esomeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1189-1196.
- Gralnek IM, et al. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Gastroenterology*. 2007;132:1622-4.
- Klok RM, et al. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short-term use. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1237-45.



**INDICATORE 3.1: PERCENTUALE DI PAZIENTI NON ADERENTI (DDD/UTILIZZATORI <28/ANNO) ALLA TERAPIA CON IPP IN SOGGETTI CON SPECIFICHE INDICAZIONI CLINICHE AL TRATTAMENTO, CONFRONTO PER REGIONE: ANNI 2008-2007.**

Nell'anno 2008 la percentuale di pazienti trattati con IPP per un periodo inferiore a 28 giorni (espressi in DDD) si attesta al 28,4%, dato sensibilmente più basso rispetto a quanto rilevato nel corso del 2007 (33,6%). L'analisi sulla variabilità regionale mostra una generale riduzione di questo comportamento inappropriato tra i MMG italiani, in particolare nelle Regioni del Nord (24,0%), come la Liguria (16,3%) e l'Emilia Romagna (20,1%). Viceversa, nelle Regioni del Sud si osserva la maggiore prevalenza di soggetti trattati per periodi inadeguati (32,6%), in particolare in Abruzzo/Molise (46,2%) ed in Campania (36,6%). È interessante rilevare che l'Abruzzo/Molise è l'unica area dove la prevalenza di pazienti trattati per meno di 28 giorni cresce rispetto all'anno 2007.



\* Il totale si riferisce al numero di soggetti trattati con IPP nell'anno di osservazione per l'indicazione clinica di ulcera peptica gastroduodenale, MRGE e sindrome di Zollinger-Ellison.

**INDICATORE 3.2: PREVALENZA D'USO (%) DI IPP NEI PAZIENTI CON DIVERSI LIVELLI DI RISCHIO DI SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE, CONFRONTO PER REGIONE: ANNI 2008-2004.**

La prevalenza d'uso di IPP nella popolazione generale si attesta al 13,5%, con un aumento medio annuo del 9,1% rilevato negli ultimi 5 anni. Questo dato è omogeneamente distribuito in tutto il territorio nazionale, con una lieve prevalenza nelle Regioni del Sud (14,9%), rispetto al Nord (12,4%). La prevalenza di IPP aumenta significativamente nei pazienti in trattamento cronico con FANS, sia in assenza (43,2%), sia in presenza di almeno un fattore di rischio (58,1%). La variabilità regionale segue, in maniera più marcata il trend osservato nella popolazione generale, con una maggiore prevalenza d'uso nelle Regioni del Sud, in particolare Puglia (64,5%) e Sicilia/Sardegna (64,7%).

	Livelli di rischio di sanguinamento gastrointestinale in pazienti che fanno uso cronico con FANS/ASA*					
	Popolazione generale [N=739.898]		Senza fattori di rischio [N=60.966]		Almeno un fattore di rischio <sup>o</sup> [N=37.484]	
	%	Δ % 08-04	%	Δ % 08-04	%	Δ % 08-04
Piemonte/Val d'Aosta	11,1	+8,4	37,2	+10,7	44,9	+9,6
Lombardia	12,2	+9,3	38,4	+9,9	48,9	+9,4
Liguria	13,0	+6,0	43,9	+11,2	53,6	+10,3
Bolzano/Trento/Friuli VG	12,0	+8,8	40,1	+12,1	48,2	+10,9
Veneto	12,9	+11,1	42,2	+12,5	51,1	+11,2
Emilia Romagna	14,0	+9,6	36,2	+12,8	44,4	+12,1
<b>NORD</b>	<b>12,4</b>	<b>+9,2</b>	<b>38,9</b>	<b>+11,3</b>	<b>48,0</b>	<b>+10,5</b>
Toscana	11,9	+15,5	36,3	+20,7	43,0	+19,5
Marche/Umbria	14,0	+14,8	41,6	+18,1	47,6	+15,3
Lazio	14,1	+4,6	47,9	+6,7	56,5	+5,8
<b>CENTRO</b>	<b>13,4</b>	<b>+9,7</b>	<b>42,5</b>	<b>+12,1</b>	<b>49,5</b>	<b>+11,5</b>
Abruzzo/Molise	11,7	+9,4	37,0	+17,4	45,0	+15,5
Puglia	15,7	+10,9	54,5	+13,1	64,5	+11,0
Campania	14,3	+7,1	44,9	+11,2	53,0	+9,2
Basilicata/Calabria	16,8	+9,5	44,9	+10,5	55,6	+9,9
Sicilia/Sardegna	15,0	+8,2	54,7	+11,4	64,7	+8,7
<b>SUD E ISOLE</b>	<b>14,9</b>	<b>+8,7</b>	<b>48,9</b>	<b>+12,0</b>	<b>58,1</b>	<b>+9,9</b>
<b>ITALIA</b>	<b>13,5</b>	<b>+9,1</b>	<b>43,2</b>	<b>+11,6</b>	<b>52,0</b>	<b>+10,4</b>

N: si riferisce al numero di soggetti con specifici livelli di rischio di sanguinamento gastrointestinale rilevato entro la fine dell'anno 2007 dalla popolazione del database HSD.

\* L'uso cronico si riferisce ad un trattamento con FANS/ASA con più di 90/DDD per utilizzatore prescritte nell'anno di osservazione

<sup>o</sup> 1) età >75 anni; 2) pregressa diagnosi di ulcera peptica gastroduodenale, MRGE, altre condizioni gastrointestinali, sindrome di Zollinger-Ellison; 3) uso cronico di TAO e/o uso di corticosteroidi sistemici



## 4. Farmaci per il trattamento dell'osteoporosi

### ◆ Inquadramento del problema

L'osteoporosi è un difetto sistemico caratterizzato da una riduzione della densità minerale ossea (DMO) e conseguente deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo con aumento della fragilità e suscettibilità alle fratture. Tale difetto è diventato un problema di sanità pubblica poiché, con l'invecchiamento progressivo della popolazione, le fratture osteoporotiche sono diventate un'importante causa di disabilità ed un potenziale fattore associato all'aumento dei costi sanitari in molte Regioni del mondo.

Lo "Studio Epidemiologico sulla Prevalenza di Osteoporosi" ha stimato in Italia che il 23% delle donne ed il 14% degli uomini sono affetti da osteoporosi. Le donne hanno rilevato un rischio 4 volte superiore rispetto agli uomini. Inoltre, il 50% delle donne ed il 12,5% degli uomini di età >50 anni ha riportato almeno una frattura nel corso della propria vita.

Da uno studio relativo a dati del 2002, i costi complessivi (costi di ricovero, riabilitazione, pensioni di invalidità e costi indiretti) delle fratture di femore nei pazienti di età superiore a 65 anni ammontano in Italia a 1.075 milioni di euro, considerando una stima di oltre 80 mila fratture di femore. L'impatto sul SSN della disabilità associata alle fratture risulta pertanto simile a quello prodotto dalle malattie coronariche.

È stato anche ampiamente documentato che: 1) precedenti fratture; 2) trattamenti prolungati con corticosteroidi; 3) isterectomia+annessiectomia bilaterale o menopausa precoce; 4) malattie epatiche e/o della tiroide; 5) BMI <19; 6) fumo di sigaretta e 7) una storia di cadute, rappresentano i più comuni fattori di rischio per le fratture osteoporotiche come risultato di una ridotta DMO. Pertanto, il trattamento dell'osteoporosi si focalizza sulla prevenzione della riduzione della DMO o sull'incremento della stessa.

---

### Bibliografia di riferimento

- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001;285:785-795.
- Cummings SR, et al. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet 2002;359:1761-1767.
- Adami S, et al. The effect of age, weight, and lifestyle factors on calcaneal quantitative ultrasound: the ESPO study. Osteoporos Int 2003;14:198-207.
- Piscitelli P, et al. Incidence and costs of hip fractures compared to acute myocardial infarction in the Italian population: a 4-year survey. Osteoporos Int 2007;18:211-9.
- Maestri E, et al. Prevenzione delle fratture ossee. Che cosa c'è di nuovo. Pacchetti Informativi sui Farmaci 2008;2:1-12.

### Razionale

Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura. I dati OsMed relativi al 2007 indicano nei bifosfonati (BF) i farmaci maggiormente impiegati per questa condizione, visto che numerosi studi hanno confermato gli effetti di riduzione del rischio di fratture osteoporotiche in una percentuale variabile dal 35 al 65%.

Tuttavia, mentre i provvedimenti non farmacologici (apporto di calcio e vitamina D con la dieta, attività fisica) o l'eliminazione di fattori di rischio modificabili possono essere raccomandati a chiunque, l'uso di farmaci deve essere riservato ai pazienti a rischio più elevato di frattura, che sono poi gli unici per i quali esiste una adeguata documentazione di efficacia.

Le linee-guida internazionali raccomandano l'uso di BF in: 1) donne di età >75 anni che hanno avuto almeno una frattura, indipendentemente dalla misurazione della DMO; 2) donne di età compresa tra 65 e 74 anni dopo misurazione della DMO; 3) donne più giovani in presenza di fattori di rischio predisponenti. Il SSN rimborsa l'acido alendronico (in monoterapia o in associazione con vitamina D3), l'acido risedronico e l'acido ibandronico nella formulazione orale per le seguenti condizioni **[Indicatore 4.1]**:

- prevenzione primaria delle fratture osteoporotiche in donne in post-menopausa e uomini di età >50 anni trattati cronicamente con corticosteroidi o ad alto rischio documentato di frattura;
- prevenzione secondaria delle fratture osteoporotiche in donne in post-menopausa e in uomini con preesistenti fratture vertebrali e non vertebrali.

L'aderenza alla terapia rappresenta la condizione essenziale per l'ottenimento di un beneficio terapeutico nei pazienti con osteoporosi. Un recente studio ha confermato che una maggiore aderenza (compliance) al trattamento è associata ad una minore incidenza di frattura a 24 mesi. Nonostante la dimostrata efficacia, l'aderenza alla terapia con BF rimane piuttosto bassa. In uno studio osservazionale condotto negli USA l'aderenza al trattamento è risultata maggiore in pazienti che ricevevano un regime di una somministrazione settimanale rispetto a coloro con regime giornaliero. Tuttavia, alla fine dei 12 mesi di osservazione solo il 44,2% delle donne in trattamento con il regime settimanale ha mantenuto la terapia **[Indicatore 4.2]**.

---

#### **Bibliografia di riferimento**

- Harris ST, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;82:1344-52.
- Black DM, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4116-24.
- National Institute for Clinical Excellence (NICE). Bisphosphonates (alendronate, etidronate, risedronate), selective oestrogen receptor modulators (raloxifene) and parathyroid hormone (teriparatide) for the secondary prevention of osteoporotic fragilità fractures in postmenopausal women. London; NICE Technology Appraisal 87, 2005.
- Siris ES, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1013-22.
- Solomon DH, et al. Compliance with osteoporosis medication. *Arch Intern Med* 2005;165:2414-2419.



### Indicatori di appropriatezza

- 4.1 Numero di pazienti in trattamento con bifosfonati **[numeratore]**, sul totale dei soggetti di età >50 anni: 1) in trattamento cronico (DDD/Utilizzatore >90/anno) con corticosteroidi sistemici; 2) con pregresse fratture di natura osteoporotica **[denominatori]**.
- 4.2 Numero di pazienti aderenti (DDD/Utilizzatore >290/anno) alla terapia con bifosfonati **[numeratore]**, sul totale dei pazienti in terapia con farmaci per l'osteoporosi nel corso dell'anno di osservazione **[denominatore]**.

#### INDICATORE 4.1: PREVALENZA D'USO (%) DI BIFOSFONATI NEI PAZIENTI CON DIVERSI LIVELLI DI RISCHIO DI FRATTURA, CONFRONTO PER REGIONE: ANNI 2008-2004.

La prevalenza d'uso di bifosfonati nella popolazione selezionata si attesta al 5,1% complessivo, senza rilevanti differenze geografiche e con un lieve aumento medio nel corso degli ultimi 5 anni (+2,6%). È interessante rilevare che l'uso di corticosteroidi sistemici (23,6%) e la presenza di frattura pregressa di presunta origine osteoporotica (19,0%) aumentano in

	Livelli di rischio di frattura					
	Popolazione in studio [N=346.881]		Corticosteroidi sistemici <sup>o</sup> [N=4349]		Frattura pregressa [N=13.472]	
	%	Δ % 08-04	%	Δ % 08-04	%	Δ % 08-04
Piemonte/Val d'Aosta	3,3	+0,9	21,5	+9,6	14,0	-2,5
Lombardia	4,6	+1,6	28,1	+7,2	18,5	+1,7
Liguria	6,0	+0,3	23,6	-0,5	24,6	-7,5
Bolzano/Trento/Friuli VG	5,0	-1,8	27,2	+7,4	16,2	-3,9
Veneto	5,8	+3,1	30,3	+10,2	21,7	-0,8
Emilia Romagna	6,4	+2,9	27,6	+1,8	21,9	-0,5
NORD	5,0	+1,5	27,2	+6,5	19,3	-1,2
Toscana	4,3	0,0	18,4	+2,7	15,8	-3,4
Marche/Umbria	5,1	+1,1	21,6	+2,7	16,4	-5,9
Lazio	5,2	+5,3	20,2	+5,4	20,4	+0,3
CENTRO	4,9	+2,6	20,0	+3,6	17,5	-2,8
Abruzzo/Molise	5,3	+1,5	22,5	+6,9	17,1	-6,0
Puglia	6,0	+1,7	22,6	+1,5	22,0	-2,9
Campania	4,4	+7,5	17,3	+4,8	14,5	+2,7
Basilicata/Calabria	5,2	+3,8	18,6	+3,3	21,7	+4,2
Sicilia/Sardegna	5,4	+4,7	21,7	+6,4	22,4	-1,9
SUD E ISOLE	5,2	+4,2	20,4	+4,5	19,6	-1,3
<b>ITALIA</b>	<b>5,1</b>	<b>+2,6</b>	<b>23,6</b>	<b>+5,3</b>	<b>19,0</b>	<b>-1,5</b>

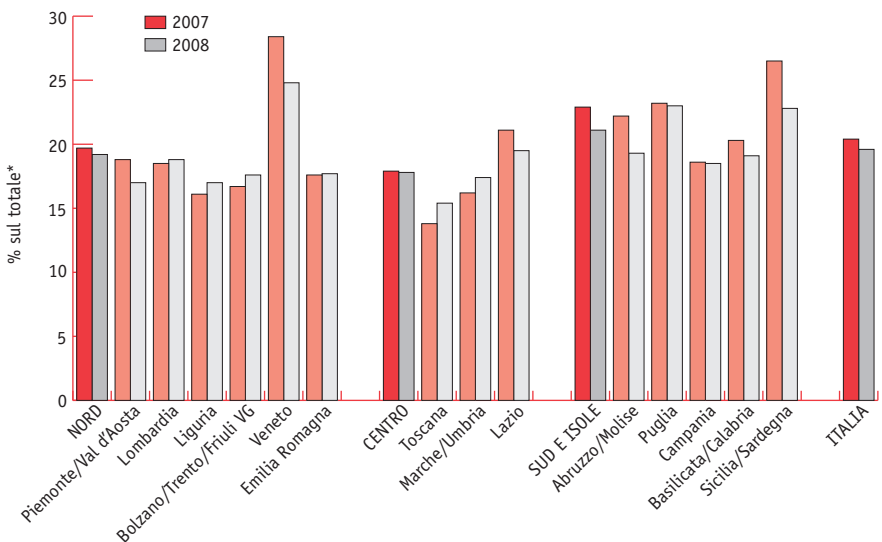
N: si riferisce al numero di soggetti con specifici livelli di rischio di sanguinamento gastrointestinale rilevato entro la fine dell'anno 2007 dalla popolazione del database HSD.

<sup>o</sup> In assenza di fratture pregresse.

maniera considerevole l'uso di bifosfonati, sebbene in entrambi i casi la prevalenza si attesta a valori piuttosto bassi rispetto all'atteso. La variabilità regionale mostra un uso più elevato al Nord nei pazienti in trattamento con corticosteroidi sistemici (27,2%) e al Sud nei pazienti con fratture pregresse (19,6%). È interessante rilevare che nei pazienti in trattamento con corticosteroidi il trend annuale mostra un incremento medio annuo del 5,3%, mentre per il campione con fratture si osserva una riduzione dell'1,5%.

**INDICATORE 4.2: PERCENTUALE DI PAZIENTI ADERENTI (DDD/UTILIZZATORI >290/ANNO) ALLA TERAPIA CON BIFOSFONATI IN SOGGETTI CON ALMENO UNA PRESCRIZIONE NELL'ANNO DI OSSERVAZIONE, CONFRONTO PER REGIONE: ANNI 2008-2007.**

La percentuale di pazienti aderenti al trattamento con bifosfonati risulta piuttosto bassa in tutto il territorio nazionale con il 19,6% complessivo sul totale dei pazienti in trattamento nel 2008 e con una lieve diminuzione rispetto al 2007 (20,4%). Tale dato risulta particolarmente basso in Toscana (15,4%), in Piemonte/Val d'Aosta (17%) ed in Liguria (17%), mentre il Veneto (24,8%) risulta la Regione con la migliore aderenza. In generale, è interessante rilevare in molte Regioni italiane una riduzione dell'aderenza al trattamento, dato in controtendenza rispetto a quanto si osserva nella maggior parte delle terapie croniche.



\* Il totale si riferisce al numero di soggetti con almeno una prescrizione di bifosfonati nell'anno di osservazione.



## 5. Antibiotici ad ampio spettro

### ◆ Inquadramento del problema

A livello territoriale gli antimicrobici rappresentano la terza classe di farmaci per spesa totale. Rispetto all'anno precedente, la prescrizione nel corso del 2008 ha mostrato un leggero aumento (+2,6%) mentre la spesa pro capite, grazie ad un'efficace politica sui costi, è risultata in lieve diminuzione. Diversi studi hanno dimostrato che la prescrizione di antibiotici, più che ogni altra categoria terapeutica, è influenzata da fattori extra-clinici, quali il rapporto medico-paziente, il carico di lavoro e l'organizzazione dei sistemi di incentivazione su base aziendale. Tale evidenza è confermata dall'estrema variabilità regionale del consumo di antibiotici con un valore minimo di 12,8 DDD/1000 abitanti die registrato nella PA di Bolzano ed un massimo di 34,2 in Campania.

Alta variabilità prescrittiva si può osservare anche in ambito europeo. I dati provenienti dall'European Surveillance of Antimicrobial Consumption pongono l'Italia al quarto posto tra i Paesi europei per consumo di antibiotici, preceduta solo da Grecia, Cipro e Francia. L'Olanda e la Federazione Russa rappresentano i Paesi con il minore consumo, con meno della metà del volume prescritto. Di conseguenza l'AIFA, unitamente all'ISS e al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche sociali, ha lanciato la campagna di comunicazione "Antibiotici sì, ma con cautela" finalizzata a: 1) promuovere una maggior cultura e informazione presso la popolazione generale sull'importanza che un uso appropriato di tale classe di farmaci riveste per avere possibilità di cura sempre efficaci nei confronti di patologie gravi; 2) ridurre il fenomeno dell'antibiotico-resistenza.

---

### Bibliografia di riferimento

- Gruppo di lavoro OsMed. L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale anno 2007. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2008.
- Avorn J, Solomon DH. Cultural and economic factors that (mis)shape antibiotic use: the nonpharmacologic basis of therapeutics. *Ann Intern Med* 2000; 133:128-135.
- European Surveillance of Antimicrobial Consumption. Yearbook 2006. URL: <http://www.esac.ua.ac.be>.

### Razionale

Le infezioni respiratorie comunitarie rappresentano la principale indicazione clinica che porta alla prescrizione di un antibiotico, sebbene esistono forti dubbi sulla loro efficacia vista la dominante eziologia virale di queste infezioni. L'ampio utilizzo di antibiotici dipende generalmente dalla difficoltà da parte del MMG di impiegare test complementari atti a stabilire l'agente eziologico associato ad una specifica diagnosi. Sebbene non sia possibile valutare con certezza tutte le condizioni cliniche di ogni singolo paziente, che potrebbero giustificare un uso apparentemente inappropriato (es. allergia alle penicilline, tosse persistente, essudato purulento), è tuttavia possibile definire alcuni indicatori generali di uso potenzialmente inappropriato. Pertanto viene considerato inappropriato: l'uso di qualunque terapia antibatterica in presenza di una diagnosi di influenza, raffred-

dore comune o laringotracheite acuta, vista l'eziologia prevalentemente virale **[Indicatore 5.1]**; l'uso di macrolidi, fluorochinoloni e cefalosporine in presenza di una diagnosi di faringite e tonsillite acuta, visto che anche in presenza di *S. pyogenes* (unico agente eziologico di origine batterica coinvolto in questa infezione) la mancanza di evidente resistenza batterica rende le penicilline la terapia di elezione **[Indicatore 5.2]**.

Infine, viene considerato inappropriato il trattamento con cefalosporine iniettive ed i fluorochinoloni nei pazienti con bronchite acuta, qualora sia evidente l'assenza di una progressa bronchite ostruttiva cronica, vista l'eziologia prevalentemente virale di tali forme infettive **[Indicatore 5.3]**. Infatti, l'uso di antibiotici, come le beta-lattamine orali ed i macrolidi può avere un razionale terapeutico nei soggetti più anziani e/o con alto grado di severità clinica per prevenire sovrainfezioni batteriche che potrebbero portare all'insorgenza di polmoniti batteriche.

### *Indicatori di appropriatezza*

- 5.1 Numero di soggetti in trattamento con antibiotici **[numeratore]**, sul totale dei casi di influenza, raffreddore comune o laringotracheite acuta **[denominatore]**.
- 5.2 Numero di soggetti in trattamento con macrolidi, fluorochinoloni, cefalosporine **[numeratore]** sul totale dei casi di faringite e tonsillite acuta **[denominatore]**.
- 5.3 Numero di soggetti in trattamento con cefalosporine iniettive o fluorochinoloni **[numeratore]** sul totale sul totale dei casi di bronchite acuta, in assenza di una diagnosi progressa di BPCO **[denominatore]**.

### **Bibliografia di riferimento**

- Nicoletti G, et al. Bacterial isolates from severe infections and their antibiotic susceptibility patterns in Italy: a nationwide study in the hospital setting. *J Chemother* 2006 Dec;18(6):589-602.
- Schito GC, et al. Antibacterial activity of oral antibiotics against community-acquired respiratory pathogens from three European countries. *J Antimicrob Chemother* 2002;50[Suppl]:7-11.
- Mazzaglia G, et al. Exploring patient and doctor-related variables associated to antibiotic prescribing for respiratory infection in primary care. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:651-7.
- Cooper RJ, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001;134:509-517.
- Gonzales R, et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute bronchitis: background. *Ann Intern Med* 2001;134:521-529.

### **INDICATORE 5.1: PREVALENZA D'USO (%) DI ANTIBIOTICI NEI CASI DI INFLUENZA, RAFFREDDORE COMUNE E LARINGOTRACHEITE ACUTA, CONFRONTO PER REGIONE: ANNI 2008-2004.**

L'uso di antibiotici in pazienti con prevalente infezione virale diagnosticata dal MMG si attesta al 38,1%, accanto ad un ampio profilo di variabilità regionale. Si osserva una prevalenza d'uso variabile dal 22,6% nelle Regioni di Bolzano/Trento/Friuli VG fino al 52% in Abruzzo/Molise. In generale, le Regioni del Centro mostrano la prevalenza d'uso più alta (48,6%). Tale dato non varia considerevolmente nel corso degli ultimi 5 anni. In alcune Regioni viceversa si osserva un trend annuale di aumento nell'uso, come ad esempio in Emilia Romagna (+2,9%), nelle Marche/Umbria (+5,2%), in Abruzzo/Molise (+1,4%) ed in Basilicata/Calabria (+1,3%).



**INDICATORE 5.2: PREVALENZA D'USO (%) DI MACROLIDI, FLUOROCHINOLONI E CEFALOSPORINE NEI CASI DI FARINGITE E TONSILLITE ACUTA, CONFRONTO PER REGIONE: ANNI 2008-2004.**

L'uso di macrolidi, fluorochinoloni e cefalosporine nei casi di faringite e tonsillite acuta mostra una prevalenza relativamente bassa ed una generale diminuzione nel corso degli ultimi 5 anni (-6,3%). Come già osservato per altri indicatori di antibioticoterapia, il Sud (16%) mantiene la quota più alta di prevalenza, ed in particolare la Puglia (18,8%). Nelle Regioni di Bolzano/Trento/Friuli VG si osserva la prevalenza d'uso più bassa (4,1%) mentre nel Lazio quella più alta (20,9%).

**INDICATORE 5.3: PREVALENZA D'USO (%) DI CEFALOSPORINE INIETTIVE E/O FLUOROCHINOLONI NEI CASI DI BRONCHITE ACUTA IN ASSENZA DI UNA DIAGNOSI PREGRESSA DI BPCO/ASMA, CONFRONTO PER REGIONE: ANNI 2008-2004.**

L'uso di cefalosporine iniettive e/o fluorochinoloni nei pazienti affetti da bronchite acuta è risultato pari al 30%, con una lieve annua riduzione media nel corso degli ultimi 5 anni (-0,6%). Il dato appare fortemente variabile su base regionale; nel Nord, ad eccezione della Liguria (35,2%), la prevalenza d'uso risulta sempre inferiore al 30%, mentre nel Centro e nel Sud la prevalenza d'uso risulta pari al 35,2% ed al 41,2%, rispettivamente, senza rilevanti riduzioni nel corso degli ultimi 5 anni.

	Uso di antibiotici		Uso di macrolidi, fluorochinoloni, cefalosporine		Uso di cefalosporine iniettive e fluorochinoloni	
	Influenza, raffreddore, laringotracheite acuta [N=31.980]		Faringite e tonsillite acuta [N=21.527]		Bronchite acuta* [N=8109]	
	%	Δ % 08-04	%	Δ % 08-04	%	Δ % 08-04
Piemonte/Val d'Aosta	30,3	-3,3	7,1	-10,3	27,0	+3,3
Lombardia	35,2	0,0	9,0	-9,4	18,9	-1,7
Liguria	27,4	-4,1	10,2	-8,3	35,2	-7,1
Bolzano/Trento/Friuli VG	22,6	-1,4	4,1	-8,2	20,3	+9,1
Veneto	28,6	-0,8	8,6	-3,9	24,4	-2,8
Emilia Romagna	32,3	+2,9	9,1	-5,8	19,0	-4,7
NORD	30,8	-0,4	8,3	-7,2	21,3	-1,0
Toscana	46,7	-3,7	4,5	-13,8	29,1	+0,8
Marche/Umbria	58,2	+5,2	11,3	+1,0	37,7	+7,1
Lazio	43,3	-3,7	20,9	-8,2	41,8	-3,7
CENTRO	48,6	-1,1	12,0	-6,3	35,2	+0,2
Abruzzo/Molise	52,0	+1,4	14,1	-7,6	39,0	+5,1
Puglia	46,6	-2,9	18,8	-2,1	41,2	+3,8
Campania	46,3	-1,8	13,1	-7,0	44,9	+1,3
Basilicata/Calabria	39,5	+1,3	16,7	-2,6	35,5	+8,5
Sicilia/Sardegna	40,0	-0,7	17,7	-5,5	40,0	+3,5
SUD E ISOLE	44,2	-0,8	16,0	-5,2	41,2	+3,5
<b>ITALIA</b>	<b>38,1</b>	<b>-0,5</b>	<b>12,0</b>	<b>-6,3</b>	<b>30,0</b>	<b>+0,6</b>

N: si riferisce al numero di soggetti con specifica diagnosi rilevata nell'anno 2008 dalla popolazione in studio della database HSD.

\* Senza diagnosi di BPCO/asma registrata nel periodo precedente alla diagnosi di bronchite acuta.

## A.5 - I provvedimenti adottati nel 2008

### ■ Provvedimenti nazionali

Nel 2008 è rimasta in vigore la Legge 222 del 2007, la quale ha modificato il sistema di regolazione della spesa farmaceutica e ridefinito i tetti di spesa, sia per il settore territoriale sia per il settore ospedaliero.

Tale norma ha infatti definito il nuovo tetto di spesa farmaceutica complessiva al 16,4% della spesa sanitaria, nel dettaglio:

- un tetto del 14% per la spesa farmaceutica territoriale (comprensivo della spesa farmaceutica convenzionata, della distribuzione diretta, della distribuzione per conto e del ticket).
- un tetto del 2,4% per la spesa farmaceutica ospedaliera (esclusa la distribuzione diretta).

Questo nuovo sistema risponde a due diverse esigenze: rendere chiara ed esplicita la distinzione tra la dispensazione dei farmaci per uso territoriale rispetto a quello ospedaliero e, di conseguenza, rendere più armonici i confronti tra Regioni che hanno perseguito forme differenti di governo della spesa. Inoltre, la Legge 222 ha anche modificato le regole di copertura di un eventuale sfondamento dei tetti. Il nuovo sistema di regolazione della spesa farmaceutica previsto dalla Legge 222 si basa sulla attribuzione alle aziende farmaceutiche, da parte dell'AIFA, di un "budget" annuale calcolato sulla base dei volumi e dei prezzi dell'anno precedente per tutti i farmaci coperti da brevetto e per i farmaci generici.

Tale budget deve intendersi esclusivamente come base di calcolo per un eventuale ripiano. Infatti, in caso di sfondamento del tetto di spesa, saranno tenute a pagare soltanto quelle aziende che avranno superato il proprio "budget" annuale. Le metodologie per il calcolo dell'assegnazione del "budget" a ciascuna Azienda e per il calcolo del Pay-back in caso di ripiano sono state rese pubbliche sul sito dell'AIFA.

Infine, per quanto riguarda i farmaci innovativi, in caso di sfondamento saranno chiamate a ripianare tutte le aziende e non soltanto quelle titolari dei farmaci inclusi tra gli innovativi.

La filiera dei privati (Azienda farmaceutica, Grossista e Farmacista) è tenuta a coprire il 100% di un eventuale sfondamento della spesa farmaceutica territoriale.

Il ripiano avviene attraverso un trasferimento in contanti alle amministrazioni regionali da parte delle aziende farmaceutiche (meccanismo del Pay-back) ed attraverso una riduzione proporzionale dei margini di spettanza per gli altri soggetti della filiera.

Nessuna modifica normativa è stata apportata alle modalità di individuazione dello sfondamento, che si verifica solo quando a livello nazionale si è superato il tetto del 14%, ovvero si ripiano avviene soltanto nel caso in cui si verifichi uno sfondamento del tetto a livello nazionale. Pertanto, in caso di sfondamento della spesa a livello di una o più Regioni, ma con un livello della spesa nazionale compatibile con il tetto non si procede ad alcun ripiano.



Le Regioni hanno, invece, l'onere di copertura dell'intero sfondamento del tetto di spesa farmaceutica ospedaliera.

Tuttavia, pur in presenza di uno sfondamento del tetto della spesa farmaceutica ospedaliera, ma comunque in una condizione di compatibilità della spesa sanitaria regionale o comunque del bilancio regionale totale (bilancio regionale in attivo), le Regioni non sono obbligate al ripiano.

La Legge 222 del 2007 ha inoltre previsto le specifiche per la destinazione delle risorse incrementali che si rendono disponibili in ciascun anno. Tali risorse possono derivare sia da un eventuale incremento del Fondo Sanitario Nazionale (con conseguente innalzamento del tetto di spesa della farmaceutica territoriale) sia dalle risorse che si rendono disponibili grazie alla scadenza delle coperture brevettuali.

Il 60% di queste risorse incrementali è destinato all'assegnazione del "budget" alle aziende, il 20% è destinato ad un fondo per l'innovatività, ed infine il restante 20% è destinato ad un fondo di garanzia per le risorse non allocate, a disposizione di dinamiche spontanee di mercato.

#### ◆ **La riduzione dei prezzi e lo sconto a carico dei produttori**

La Legge finanziaria 2007 (art. 1, comma 796) ha esteso la riduzione di prezzo del 5% per tutto l'anno finanziario 2007 come manovra di ripiano dello sfondamento 2006, consentendo però alle aziende farmaceutiche di richiedere all'AIFA la sospensione dalla riduzione del 5% (manovra del Pay-back).

Nel corso dell'anno 2007 è stata quindi data concreta applicazione al meccanismo del Pay-back, che ha previsto la possibilità per le aziende farmaceutiche di avvalersi della sospensione della riduzione di prezzo disposta ad ottobre 2005 (deliberazione n. 26) a fronte di un versamento di pari valore economico alle Regioni.

Il Pay-back ha riguardato tutte le specialità medicinali di fascia A ed H distribuite attraverso le farmacie aperte al pubblico ed attraverso le strutture sanitarie pubbliche, con l'esclusione dei farmaci equivalenti inseriti nelle liste di trasparenza. Tale esclusione risulta motivata dall'esigenza di preservare l'integrità del meccanismo del prezzo di riferimento per principio attivo.

Questo meccanismo è ancora vigente, infatti il Decreto Legge 30.12.2008 n. 207 ha previsto la proroga, fino al 31.12.2009, del Pay-back e della sospensione della riduzione del 5% dei prezzi dei farmaci.

### ■ **Provvedimenti regionali**

#### ◆ **Compartecipazioni alla spesa da parte dei cittadini**

Nel 2008 l'ammontare complessivo del ticket (derivante sia dalla quota di compartecipazione pagata dal cittadino sui farmaci equivalenti sia dal ticket fisso per ricetta) è stato pari a 647 milioni di euro, con una flessione del 20% rispetto al 2007 (Tavola B.2).

Nel 2008, seppur con alcune variazioni in termini di esenzioni e/o di quota fissa, il ticket è stato riconfermato in Piemonte, Liguria, Lombardia, Veneto, PA di Bolzano, Abruzzo, Lazio (dal 17.09.08), Molise, Campania, Puglia e Sicilia.

La compartecipazione a carico dei cittadini è stata applicata adottando generalmente una quota fissa di 2 euro per confezione (1 € per confezione in Molise e 4,5 € in Sicilia) esentando, o applicando un ticket inferiore, per particolari categorie di pazienti. In tutti i casi, per le multiprescrizioni, sono state applicate delle quote massime per ricetta (5,5 € in Puglia) indipendentemente dal numero di confezioni.

L'incidenza del 5,1% del ticket sulla spesa farmaceutica lorda a livello nazionale rappresenta esclusivamente una media, che non tiene conto delle forti differenze regionali. In particolare tra le undici Regioni che hanno adottato delibere e leggi regionali per il reintegro del ticket sui medicinali, Sicilia (8,9%), Lombardia (8,5%), Veneto (8,3%), Bolzano (7,7%) e Molise (6,4%) hanno evidenziato una più alta compartecipazione a carico del cittadino sull'incidenza media nazionale. Incidenze più basse sono evidenziate in Liguria e Campania (4,3%), Abruzzo (3,9%), Puglia (3,8%) e Lazio (3,6%) (Tavola B.13).

#### ◆ Distribuzione diretta dei farmaci

La distribuzione diretta dei farmaci, ossia la possibilità di distribuire alcuni farmaci ai cittadini da parte di strutture e presidi sanitari, è iniziata nel 2001 con l'entrata in vigore della Legge 405 del 16 novembre 2001.

La distribuzione diretta può essere attuata attraverso tre diverse modalità:

1. l'erogazione del farmaco, diretta al solo primo ciclo di terapia, a pazienti in dimissione da ricovero ospedaliero o a seguito delle visite specialistiche ambulatoriali da parte delle strutture sanitarie pubbliche. Lo strumento di riferimento è il Prontuario Terapeutico Aziendale (PTA) esistente nella struttura. Tale provvedimento è stato adottato con periodi di decorrenza diversi in ogni Regione e Provincia d'Italia;
2. l'erogazione da parte delle Aziende Sanitarie dei farmaci necessari al trattamento di assistiti che necessitano di periodici controlli specialistici. La distribuzione diretta ad opera delle strutture sanitarie rappresenta una valenza non solo ed esclusivamente di carattere economico, ai fini cioè della riduzione della spesa a livello territoriale, ma anche e soprattutto di tutela clinica del paziente e di garanzia di continuità farmaco-terapeutica ospedale-territorio, nonché di appropriatezza di utilizzo dei farmaci;
3. la facoltà da parte delle Regioni e le PA, di stipulare accordi con le Associazioni sindacali delle Farmacie territoriali, per consentire agli assistiti affetti da patologie croniche e che pertanto richiedono un'assistenza farmaceutica continua, di rifornirsi presso le predette Farmacie con la medesima modalità per la distribuzione attraverso le Strutture Aziendali del SSN (cosiddetta distribuzione per conto), ovviando ai disagi dovuti alla dislocazione non capillare di codeste strutture ed agli orari di apertura limitati. Tali accordi prevedono l'acquisto, a prezzi scontati, dei medicinali del PHT (o parte di esso) da parte delle Aziende Sanitarie; i medicinali ven-



gono quindi ceduti al prezzo d'acquisto ai grossisti che provvedono alla fornitura delle farmacie. In questo caso ai farmacisti ed ai grossisti vengono riconosciuti per la distribuzione dei margini inferiori, quindi più convenienti per il SSN, rispetto a quanto avverrebbe attraverso la tradizionale filiera distributiva.

Tutte le Regioni hanno intrapreso con molta determinazione la distribuzione diretta in virtù degli elevati risparmi dovuti allo sconto minimo del 50% che le aziende farmaceutiche sono tenute a garantire alle ASL.

Complessivamente su tutto il territorio italiano è stata intrapresa la distribuzione diretta dei farmaci in dimissione ospedaliera al primo ciclo di terapia.

Anche la distribuzione diretta dei farmaci da parte delle Aziende sanitarie ai pazienti che necessitano periodici controlli specialistici è stata adottata in tutte le Regioni ad eccezione della Puglia, che per motivi di riorganizzazione interna ha sospeso questa iniziativa a favore della distribuzione per conto.

La spesa della distribuzione diretta ha inciso nel 2008 per circa un terzo sulla spesa farmaceutica con ampie variabilità regionali.

Infine, per quanto riguarda la distribuzione per conto, ad eccezione dell'Abruzzo, Sicilia e Piemonte (dove una sola ASL ha stipulato questo accordo), in tutto il resto della nazione sono stati stipulati accordi, sia a livello regionale sia a livello aziendale.

Il PHT (Determinazione AIFA del 4 gennaio 2007 pubblicata sul Supplemento Ordinario alla GU n. 7 del 10 gennaio 2007) ha come obiettivo quello di garantire un equilibrio nella logica distributiva complessiva dei farmaci, in un assetto di miglioramento sanitario capace di contemperare anche il governo della spesa farmaceutica.

In riferimento al setting assistenziale, e quindi alla modalità distributiva, vengono a delinearsi tre ambiti della terapia: l'Area H, ovvero della terapia intensiva ed esclusivamente ospedaliera, il cui strumento è il Prontoario Ospedaliero; l'area H-T della presa in carico e della continuità terapeutica, con il PHT; l'area T della cronicità e delle terapie a breve termine, con prescrizioni da parte dei medici di medicina generale e pediatri di libera scelta tramite il Prontoario Farmaceutico Nazionale (PFN).

Al momento non ci sono dati strutturati per quantificare puntualmente questo fenomeno e pertanto i dati illustrati nel presente Rapporto possono sottostimare la reale spesa farmaceutica soprattutto per quelle Regioni che hanno adottato una forte distribuzione diretta.

*Elenco delle principali azioni messe in atto dalle Regioni per contenere la spesa farmaceutica*

Regione	Distribuzione diretta	DPC*	I ciclo	Ticket	Prezzo di riferimento per Inibitori di pompa	Limite prescrittivo (1 pezzo per ricetta)
Piemonte	sì	no	sì	sì		
Valle d'Aosta	sì	sì	sì	no		Nimesulide [Nota reg. 10259 del 4.2.2008]
Lombardia	sì	sì	sì	sì		
P.A. Bolzano	sì	sì	no	sì		
P.A. Trento	sì	sì	sì	no		
Veneto	sì	sì	sì	sì		
Friuli V.G.	sì	sì	sì	no		
Liguria	sì	sì	sì	sì		
Emilia R.	sì	sì	sì	no		
Toscana	sì	sì	sì	no		
Umbria	sì	sì	sì	no		
Marche	sì	sì	sì	no		
Lazio	sì	sì	sì	sì	dal 2.4.2007 [DGR 124 del 27.2.2007 e succ. modif.] prezzo di riferimento lansoprazolo	STATINE dal 2.4.2007 [DGR 124 del 27.2.2007 e succ. modif.]
Abruzzo	sì	no	sì	sì	[DGR 1086 del 2.10.2006 e succ. modif.]	
Molise	DGR 1224 del 17.10.2003 decorrenza 15.11.2003	Decorrenza 1.1.2004 DGR 19 dell'11.1.2008	sì	sì	dal 1.5.2007 [DGR 358 del 30.3.2007]	STATINE dal 1.5.2007 [DGR 359 del 30.3.2007]
Campania	sì	sì	sì	sì	dal 1.12.2008 [DGR 1180 del 26.11.2008] prezzo di riferimento calcolato per DDD	
Puglia	no	sì	sì	sì	dal 8.1.2007 [L 39 del 28.12.2006] prezzo di riferimento calcolato per DDD	
Basilicata	sì	sì	sì	no		sì
Calabria	sì	no	sì	no	dal 9.4.2007 [DGR 93 del 13.2.2007] prezzo di riferimento calcolato per DDD	
Sicilia	sì	no	sì	sì	dal 19.5.2007 [L 12 del 2.5.2007 e succ. modif.] prezzo di riferimento calcolato per DDD	Inibitori di pompa dal 6.4.2007 [Decreto attuativo 0449 del 22.3.2007 e succ. modif.]
Sardegna	sì	sì	sì	no	dal 10.3.2007 [Delibera n.8/12 del 28.2.2007] prezzo di riferimento lansoprazolo	

\* Distribuzione per conto