

## 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; in base ai dati di Health Search, ad esempio, la prevalenza di soggetti che è affetto o che ha avuto nel passato un episodio di ictus ischemico è pari al 2,7% della popolazione adulta, mentre per le malattie coronariche tale stima si attesta al 3,7%. Lo scompenso cardiaco, che in molti casi rappresenta il punto di arrivo di molte patologie coronariche, ha una prevalenza stimata intorno all'1%.

L'onere finanziario per i sistemi sanitari europei connesso con questo gruppo di patologie è stato stimato in circa 192 miliardi di euro nel 2006, dovuti per il 57% (circa 110 miliardi) ai costi sanitari, per il 21% alla produttività persa e per il 22% alle cure informali (82 miliardi). Ciò equivale ad un costo pro capite di 223 euro l'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 e al fumo, nonostante le linee guida nazionali e 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

- Allender S, et al. European Cardiovascular disease statistics. Available at URL:<http://www.ehnheart.org/component/downloads/downloads/683.html> (ultimo accesso giugno 2011).
- 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.
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.



## ◆ 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  $\geq 140/90$  mmHg e nei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, anche in presenza di PA compresa tra 130-139 e 85-89 mmHg. Tuttavia, sebbene gli studi clinici abbiano evidenziato per la maggior parte dei farmaci disponibili un adeguato profilo di efficacia, lo studio EUROASPIRE III ha dimostrato che soltanto il 26% dei pazienti ad alto rischio cardiovascolare in trattamento antipertensivo raggiungeva il target pressorio, mentre il 30% dei pazienti ipertesi riceveva una terapia inadeguata o addirittura nessuna terapia.

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 ad una mancata riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari (**Indicatore 1.1**).

La scelta del farmaco antipertensivo 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 OsMed relativi all'anno 2009 indicano un costante aumento nel consumo (DDD/1000 ab die) di sartani (anno 2000: 8,7 vs anno 2009: 36,6), nonché il maggior profilo di spesa nel gruppo dei farmaci cardiovascolari, sebbene essi siano indicati come alternativa terapeutica nei pazienti che presentano intolleranza agli ACE inibitori. Le evidenze scientifiche finora disponibili indicano per i sartani un beneficio simile agli ACE inibitori nella riduzione della pressione arteriosa, nel miglioramento dei sintomi dello scompenso, nell'inibizione della nefropatia diabetica e nella riduzione dell'insorgenza di ictus. Tuttavia, ad oggi non esistono evidenze consistenti che dimostrino per tali farmaci una riduzione dell'incidenza di infarto del miocardio e mortalità cardiovascolare (**Indicatore 1.3**).

### *Indicatori di appropriatezza*

- 1.1 Numero di pazienti aderenti (DDD/utilizzatore/molecola >290/anno) al trattamento con farmaci antipertensivi **[numeratore]**, sul totale dei soggetti ipertesi in trattamento antipertensivo; senza (1) o con diagnosi di: (2) diabete mellito; (3) malattie cardiovascolari (coronarica o ischemica cerebrale); (4) scompenso cardiaco; (5) malattia renale cronica **[denominatori]**.
- 1.2 Numero di pazienti in trattamento con ACE inibitori/sartani da soli e associati ai diuretici **[numeratore]**, sul totale dei soggetti ipertesi; senza (1) o con diagnosi di: (2) diabete mellito; (3) malattie cardiovascolari (coronarica o ischemica cerebrale); (4) scompenso cardiaco; (5) malattia renale cronica **[denominatori]**.
- 1.3 Rapporto tra consumo (espresso in DDD) di sartani da soli e associati ai diuretici **[numeratore]** e consumo totale dei farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina nei soggetti ipertesi; senza (1) o con diagnosi di: (2) diabete mellito; (3) malattie cardiovascolari (coronarica o ischemica cerebrale); (4) scompenso cardiaco; (5) malattia renale cronica **[denominatori]**.

---

### **Bibliografia di riferimento**

- 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. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009;120:1598-605.
- Kotseva K, et al; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:530-40.
- 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* 2008;148:16-29.
- Baker WL, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II-receptor blockers for ischemic heart disease. *Ann Intern Med* 2009;151:861-71.
- CEVEAS. 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.
- Maestri E, et al. ACE inibitori e sartani nello scompenso cardiaco. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2011;3:1-4.
- Formoso G, et al. ACE inibitori e sartani nella ipertensione arteriosa. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2011;1:1-4.
- Magnano L, et al. ACE inibitori e sartani nella malattia renale cronica. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2011;4:1-4.
- Riccomi S, et al. ACE inibitori e sartani nella prevenzione secondaria cardio-cerebrovascolare. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2011;2:1-4.



**INDICATORE 1.1: PERCENTUALE DI PAZIENTI ADERENTI (DDD/UTILIZZATORE/MOLECOLA >290/ANNO) ALLA TERAPIA ANTIPERTENSIVA IN SOGGETTI IPERTESI SENZA E CON SPECIFICHE INDICAZIONI AL TRATTAMENTO, CONFRONTO PER REGIONE, GENERE ED ETÀ: ANNO 2010.**

L'aderenza al trattamento con farmaci per l'ipertensione e lo scompenso risulta pari al 59,5% del totale dei pazienti ipertesi trattati nel 2010, dato sostanzialmente stabile rispetto a quanto rilevato nel 2009 (+0,1%). L'aumento maggiore si è osservato nelle Regioni del Sud, dove, ad esempio, nel caso dello scompenso cardiaco si è avuto un aumento dell'aderenza del 2,2% rispetto al 2009. Tale aumento, a fronte di un dato stabile o in lieve diminuzione nelle Regioni del Centro-Nord, mostra come l'attitudine all'aderenza risulti ormai simile in tutto il territorio nazionale. L'analisi regionale attribuisce al Piemonte/Val d'Aosta le stime di prevalenza più basse per tutte le indicazioni cliniche considerate, mentre le Marche e l'Umbria rappresentano le Regioni più virtuose.

La percentuale di pazienti aderenti migliora sensibilmente con l'aumento della severità clinica del paziente, in presenza di diabete mellito (71,6%), scompenso cardiaco (71,0%) e malattia renale cronica (73,1%). L'aderenza appare particolarmente legata sia al genere, essendo maggiore nei maschi in tutte le patologie considerate, sia all'età, dove viene raggiunto il livello massimo nella fascia di età 66-75 anni.

	Ipertensione e specifiche indicazioni al trattamento									
	Ipertensione* [N=127.652]		Diabete mellito° [N=29.661]		Malattie CV [N=40.740]		Scompenso cardiaco [N=6.502]		Malattia renale cronica [N=12.385]	
	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>										
Piemonte/Val d'Aosta	55,1	-3,2	68,4	-1,8	64,8	-3,0	63,3	-0,2	67,8	-1,8
Lombardia	60,8	-0,6	73,7	+0,2	70,2	-0,3	74,2	+1,0	75,9	-0,4
Liguria	57,0	+2,6	69,7	+1,7	67,1	+1,4	65,2	+3,6	69,0	+1,7
Bolzano/Trento/ Friuli V.G.	62,0	+2,2	72,8	+1,0	71,3	-0,7	72,2	+0,0	74,4	-3,0
Veneto	60,5	+0,1	76,8	+0,4	72,1	-0,2	79,5	-0,2	73,7	-0,9
Emilia Romagna	61,1	-1,8	74,4	-2,8	71,8	-2,3	70,9	-1,4	72,7	+0,1
<b>NORD</b>	60,0	-0,3	73,3	-0,2	70,3	-0,8	72,5	+0,3	73,3	-0,7
Toscana	57,2	+0,3	70,6	+2,7	66,7	+0,3	74,3	+2,0	71,5	+2,5
Marche/Umbria	64,6	+0,5	77,2	+0,2	74,8	-2,0	77,0	-2,9	76,3	-2,6
Lazio	60,2	-2,2	68,5	-3,5	68,4	-1,4	71,6	-0,2	69,9	-5,5
<b>CENTRO</b>	61,1	-0,5	72,2	-0,6	70,3	-1,1	74,7	-0,6	72,9	-2,4
Abruzzo/Molise	57,3	+0,9	70,7	+1,6	68,1	+2,5	56,1	-6,2	69,9	+2,4
Puglia	59,0	+1,1	68,7	+0,9	68,9	+1,0	71,9	+5,9	75,8	+2,6
Campania	57,9	0,0	69,1	+0,2	68,4	+1,3	66,6	+4,4	72,9	+0,6
Basilicata/Calabria	56,5	+0,4	67,8	-2,0	65,2	-1,6	62,4	-3,3	67,0	-4,8
Sicilia/Sardegna	58,5	+2,1	71,1	+3,0	70,6	+2,6	72,1	+3,6	73,8	+3,8
<b>SUD E ISOLE</b>	58,1	+1,0	69,6	+1,1	68,7	+1,4	67,3	+2,2	72,9	+1,6
<b>ANALISI PER GENERE</b>										
Maschi	63,1	+0,2	74,0	+0,1	72,0	+0,3	74,5	+0,5	75,2	+0,5
Femmine	56,9	0,0	69,6	+0,2	67,1	-0,3	68,2	+1,1	71,0	-0,2
<b>ANALISI PER ETÀ</b>										
≤45	48,8	+1,5	58,6	+0,6	59,3	+5,6	69,0	+10,9	67,5	+1,3
46-65	58,4	+0,0	72,1	-0,1	70,9	+0,3	76,4	+0,7	74,4	+0,3
66-75	63,9	+0,4	74,0	+0,6	72,8	+0,3	76,1	+1,5	77,3	+0,2
>75	58,8	-0,4	69,1	+0,3	67,3	-0,3	68,7	+0,7	70,8	+0,0
<b>ITALIA§</b>	<b>59,5</b>	<b>+0,1</b>	<b>71,6</b>	<b>+0,2</b>	<b>69,7</b>	<b>0,0</b>	<b>71,0</b>	<b>+0,8</b>	<b>73,1</b>	<b>+0,2</b>
	<b>(1,8)</b>		<b>(2,0)</b>		<b>(2,5)</b>		<b>(3,0)</b>		<b>(2,6)</b>	

N: si riferisce al numero di soggetti con specifiche diagnosi rilevate entro la fine dell'anno 2009 dalla popolazione del database HSD e con almeno una prescrizione di farmaci antipertensivi registrata nel 2010.

\* 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 DA SOLI E ASSOCIATI AI DIURETICI IN SOGGETTI IPERTESI SENZA E CON SPECIFICHE INDICAZIONI AL TRATTAMENTO, CONFRONTO PER REGIONE, GENERE ED ETÀ: ANNO 2010.**

In Italia l'uso di ACE inibitori e sartani da soli e associati ai diuretici si attesta al 58,1% del totale dei pazienti ipertesi, con un aumento dello 0,7% rispetto al 2009. Per questo indicatore si osserva un grado medio di variabilità regionale in particolare per l'ipertensione (minimo: 51,2% in Piemonte/Val d'Aosta – massimo: 65,5% in Basilicata/Calabria), per lo scompenso (minimo: 57,0% in Piemonte/Val d'Aosta – massimo: 81,0% in Toscana) e per la malattia renale cronica (minimo: 58,5% in Piemonte/Val d'Aosta – massimo: 77,3% in Basilicata/Calabria); viceversa, per il diabete e le malattie cardiovascolari la prevalenza risulta più omogeneamente distribuita.

La presenza di specifiche indicazioni cliniche, accanto alla diagnosi di ipertensione, aumenta sensibilmente la proporzione di pazienti trattati, raggiungendo il 72,8% nel diabete mellito, il 72,2% nelle malattie cardiovascolari ed il 70,9% nella malattia renale cronica. Anche in questa analisi si osserva un'esposizione tendenzialmente più alta nei pazienti di sesso maschile ed in quelli di età compresa tra 46 e 75 anni.

	Ipertensione e specifiche indicazioni al trattamento									
	Ipertensione* [N=174.951]		Diabete mellito° [N=36.187]		Malattie CV [N=48.360]		Scompenso cardiaco [N=7.908]		Malattia renale cronica [N=14.676]	
	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>										
Piemonte/Val d'Aosta	51,2	+1,0	66,7	+1,1	62,8	-0,7	57,0	+1,3	58,5	-1,3
Lombardia	57,8	0,0	73,5	+0,5	70,5	+0,6	70,6	+0,8	71,6	+2,0
Liguria	59,8	+2,0	71,0	+4,7	74,8	+3,6	70,2	+0,2	70,5	+3,6
Bolzano/Trento/ Friuli V.G.	55,1	0,0	70,8	-2,0	71,3	-0,5	68,8	-3,8	68,1	-0,3
Veneto	54,2	+0,9	73,2	-0,6	69,9	-1,1	67,6	-1,5	66,5	+0,9
Emilia Romagna	57,3	+1,5	74,5	+1,3	73,3	+1,9	68,3	+0,6	66,5	+0,9
<b>NORD</b>	55,9	+0,6	72,2	+0,5	70,5	+0,4	68,2	-0,3	67,9	+1,2
Toscana	64,2	+2,1	78,1	+3,1	77,3	+1,0	81,0	+4,6	76,1	+7,4
Marche/Umbria	60,3	-0,5	75,0	-0,5	74,8	-0,7	72,1	-0,8	72,3	+0,9
Lazio	62,8	+0,9	75,4	+1,0	74,7	0,0	66,5	-1,7	70,3	-0,7
<b>CENTRO</b>	62,3	+0,7	75,8	+0,9	75,4	0,0	72,5	+0,2	72,4	+1,8
Abruzzo/Molise	59,8	+5,1	73,0	+4,3	73,1	+5,1	64,1	+16,7	76,8	+2,4
Puglia	62,7	+0,9	75,5	+1,7	75,5	+0,6	69,7	-0,7	72,9	0,0
Campania	56,2	-0,2	69,4	-0,5	71,7	-1,0	70,2	-1,8	74,6	-1,3
Basilicata/Calabria	65,5	+1,8	79,0	+3,8	79,1	+3,4	78,1	+5,4	77,3	+5,6
Sicilia/Sardegna	57,3	+0,2	70,8	+0,1	71,4	0,0	65,6	-2,6	68,5	+1,5
<b>SUD E ISOLE</b>	59,1	+0,8	72,4	+1,0	73,0	+0,5	69,1	+1,6	73,3	+0,5
<b>ANALISI PER GENERE</b>										
Maschi	58,9	+0,7	73,9	+1,1	73,8	+0,6	71,1	+1,0	70,8	+1,5
Femmine	57,5	+0,7	71,9	+0,5	70,5	+0,1	67,4	-0,1	70,9	+0,3
<b>ANALISI PER ETÀ</b>										
≤45	32,3	-0,5	55,8	-1,0	58,3	+1,2	57,1	-2,9	60,0	+0,8
46-65	57,4	+0,8	74,6	+1,6	75,0	+0,6	79,5	+1,4	72,8	+1,8
66-75	65,6	+1,3	76,7	+1,0	77,5	+1,4	78,3	+2,1	75,7	+1,2
>75	61,0	+0,5	67,9	0,0	68,3	0,0	65,3	+0,2	68,7	+0,8
<b>ITALIA</b>	<b>58,1</b>	<b>+0,7</b>	<b>72,8</b>	<b>+0,7</b>	<b>72,2</b>	<b>+0,4</b>	<b>69,1</b>	<b>+0,5</b>	<b>70,9</b>	<b>+1,0</b>

N: si riferisce al numero di soggetti con specifiche diagnosi rilevate entro la fine dell'anno 2009 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 DI SARTANI DA SOLI E IN ASSOCIAZIONE AI DIURETICI (ESPRESSO IN DDD PER 1000 PAZIENTI TRATTATI) SUL TOTALE DEI FARMACI CHE AGISCONO SUL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA IN SOGGETTI IPERTESI SENZA E CON SPECIFICHE INDICAZIONI AL TRATTAMENTO, CONFRONTO PER REGIONE, GENERE ED ETÀ: ANNO 2010.**

Il consumo di sartani da soli e in associazione ai diuretici sul totale dei farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina si attesta al 41,8% del consumo complessivo con un aumento annuo dell'1,5%. Tali stime sono simili anche nei soggetti con diabete mellito (40,2%), malattie cardiovascolari (35,7%), scompenso cardiaco (33,8%) e malattia renale cronica (40,3%). Il trend temporale mostra l'aumento più marcato in presenza di diabete (+2,6%) e scompenso cardiaco (+2,6%). L'analisi geografica mostra risultati differenti in relazione all'indicazione clinica, sebbene il trend generale mostri un maggiore consumo di sartani nelle Regioni del Sud Italia. Nei soggetti esclusivamente ipertesi si osserva un ampio scostamento tra il valore minimo registrato nel Veneto (27,8%) ed il valore massimo registrato in Puglia (55%). L'analisi per genere mostra un consumo sensibilmente maggiore nei soggetti di sesso femminile in tutte le patologie osservate, ma in maniera più rilevante nelle malattie cardiovascolari (31,2% vs 41,3%) e nello scompenso cardiaco (27,7% vs 39,6%). L'età sembra influenzare il consumo di sartani soltanto in presenza di scompenso cardiaco, mentre non si osserva un trend significativo per tutte le altre patologie osservate.

	Ipertensione e specifiche indicazioni al trattamento									
	Ipertensione* [DDD=612,4]		Diabete mellito° [DDD=932,7]		Malattie CV [DDD=953,3]		Scompenso cardiaco [DDD=939,7]		Malattia renale cronica [DDD=1.011,6]	
	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>										
Piemonte/Val d'Aosta	37,3	+3,0	36,9	+3,8	32,6	+1,1	31,3	+3,1	37,9	+2,3
Lombardia	38,5	+0,4	36,8	+2,4	32,8	+1,8	33,7	+2,5	31,0	-1,8
Liguria	47,1	-0,9	41,7	+2,3	37,3	+1,1	29,1	+2,1	44,3	+0,9
Bolzano/Trento/ Friuli V.G.	37,4	+0,9	37,0	+1,7	33,5	+1,9	32,1	+2,9	41,1	+2,1
Veneto	27,8	+1,3	27,9	+2,3	26,9	+2,7	20,4	+1,9	41,4	+4,4
Emilia Romagna	36,2	+1,3	33,5	+1,8	30,7	+3,2	33,4	+3,4	36,6	+0,2
<b>NORD</b>	36,6	+1,0	34,9	+2,3	31,8	+2,2	30,8	+2,6	36,3	+0,3
Toscana	31,0	+0,7	31,1	+3,4	27,8	+1,3	30,4	+0,1	35,2	-0,2
Marche/Umbria	36,4	+0,6	33,9	+2,2	32,4	+1,5	30,5	+4,3	34,7	+1,2
Lazio	53,6	+2,8	51,6	+2,2	43,8	+2,6	37,5	-0,8	44,5	-1,4
<b>CENTRO</b>	42,2	+1,4	40,2	+2,2	35,8	+1,9	32,5	+1,7	38,3	-0,4
Abruzzo/Molise	42,0	+3,3	36,8	+0,9	35,3	+3,0	35,2	+3,7	35,8	+2,9
Puglia	55,0	+2,0	50,6	+2,4	41,3	+2,8	38,7	+1,2	46,5	+3,1
Campania	50,7	+3,3	52,0	+5,3	42,3	+2,7	39,1	+2,7	46,8	+3,1
Basilicata/Calabria	49,9	+1,6	45,9	+2,3	39,0	+2,7	35,5	+3,0	51,8	+8,6
Sicilia/Sardegna	43,8	+2,2	41,1	+2,0	38,6	+3,3	42,2	+3,0	43,3	+2,6
<b>SUD E ISOLE</b>	48,6	+2,5	46,0	+2,9	40,2	+2,9	39,1	+2,6	44,7	+3,2
<b>ANALISI PER GENERE</b>										
Maschi	39,2	+1,5	36,3	+2,6	31,2	+2,4	27,7	+2,8	36,8	+1,6
Femmine	44,0	+1,7	43,8	+2,7	41,3	+2,6	39,6	+2,4	44,0	+1,2
<b>ANALISI PER ETÀ</b>										
≤45	38,8	-0,2	38,3	+1,3	32,0	+6,2	13,0	-9,3	40,1	+5,5
46-65	43,5	+1,6	40,0	+2,2	33,0	+2,2	31,1	+3,5	39,2	+0,2
66-75	41,9	+1,6	41,2	+2,4	36,4	+2,6	34,4	+3,6	40,2	+1,9
>75	39,7	+2,1	39,2	+3,4	36,4	+2,4	34,3	+2,0	40,7	+1,5
<b>ITALIA</b>	<b>41,8</b>	<b>+1,5</b>	<b>40,2</b>	<b>+2,6</b>	<b>35,7</b>	<b>+2,5</b>	<b>33,8</b>	<b>+2,6</b>	<b>40,3</b>	<b>+1,5</b>

DDD: esprime il numero di DDD/1000 pazienti trattati (con specifiche diagnosi). Le DDD si riferiscono alle prescrizioni di farmaci del sistema renina-angiotensina effettuate nel corso del 2010.

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

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



## ◆ Farmaci ipolipemizzanti

### Razionale

Le indagini economiche hanno dimostrato per i farmaci ipolipemizzanti un rapporto costo-efficacia favorevole nella prevenzione secondaria del rischio cardiovascolare; viceversa nella prevenzione primaria tale rapporto è dipendente dal livello di rischio e dalla capacità di mantenere un'adeguata compliance in pazienti più giovani ed in assenza di sintomi conclamati. Pertanto, nella prevenzione primaria, la terapia con farmaci ipolipemizzanti va presa in considerazione, in accordo all'attuale 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 (**Indicatore 1.4**).

Va ricordato che la terapia, una volta istituita, deve essere mantenuta permanentemente. Come già segnalato per i farmaci antipertensivi, 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**).

### Indicatori di appropriatezza

- 1.4 Numero di pazienti in trattamento con ipolipemizzanti [**numeratore**], sul totale dei soggetti senza indicazioni cliniche al trattamento e fattori di rischio cardiovascolare (1); con dislipidemia familiare (2); con diabete mellito (3); con malattie cardiovascolari (coronarica o ischemica cerebrale) (4) [**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 senza indicazioni cliniche al trattamento e fattori di rischio cardiovascolare (1); con dislipidemia familiare (2); con diabete mellito (3); con malattie cardiovascolari (coronarica o ischemica cerebrale) (4) [**denominatori**].

### Bibliografia di riferimento

- Detection evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel - ATP III): executive summary. Available at URL: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3xsum.pdf> (ultimo accesso giugno 2011).
- Taylor F, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2011 Jan 19;(1):CD004816.
- 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.
- CEVEAS. 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 1.4: PREVALENZA D'USO (%) DI FARMACI IPOLIPEMIZZANTI NELLA POPOLAZIONE GENERALE ED IN SOGGETTI CON SPECIFICHE INDICAZIONI AL TRATTAMENTO, CONFRONTO PER REGIONE, GENERE ED ETÀ: ANNO 2010.**

La prevalenza d'uso di ipolipemizzanti nei soggetti senza i fattori di rischio comunemente utilizzati nella determinazione del rischio cardiovascolare globale risulta pari all'1,5% e si mantiene stabile rispetto ai dati del 2009. Questo dato è omogeneamente distribuito in tutto il territorio nazionale con una lieve preminenza nelle Regioni del Centro e per i soggetti esclusivamente ipertesi. La prevalenza d'uso aumenta in presenza di dislipidemia familiare (58,9%), diabete mellito (35,6%) ed eventi cardiovascolari maggiori (49,3%), sebbene si osservi un sostanziale sottoutilizzo rispetto alle raccomandazioni vigenti. Tuttavia, si può osservare un lieve aumento dell'esposizione rispetto al 2009, leggermente più marcato nel caso del diabete mellito (+2,3%) e delle malattie cardiovascolari (+1,7%). Non si osservano per questo indicatore ampie variabilità regionali. La prevalenza d'uso appare correlata al genere in presenza della dislipidemia familiare con un'esposizione più marcata nelle donne (M: 55,4% vs F: 61,2%) e nelle malattie cardiovascolari con un'esposizione nettamente maggiore negli uomini (M: 55,5% vs F: 41,1%). L'età influenza in misura significativa l'uso di ipolipemizzanti, infatti la maggiore esposizione si osserva nei pazienti di età compresa tra 66 e 75 anni. Questo risultato appare consistente in tutte le coorti analizzate.



	Indicazioni cliniche al trattamento								
	Nessun fattore di rischio* [N=525.278]		Dislipidemia familiare <sup>§</sup> [N=6.548]		Diabete mellito <sup>°</sup> [N=58.507]		Malattie cardiovascolari [N=68.306]		
	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09	
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>									
Piemonte/Val d'Aosta	1,1	0,0	56,3	+3,4	34,5	+3,1	41,1	+1,6	
Lombardia	1,5	+0,1	61,2	+1,2	37,9	+2,3	52,2	+2,0	
Liguria	1,9	+0,2	59,2	+2,4	39,3	+4,5	50,8	+3,1	
Bolzano/Trento/Friuli V.G.	1,4	0,0	55,7	-1,3	32,8	+1,2	48,7	+0,5	
Veneto	1,2	0,0	56,5	+2,1	38,6	+2,5	52,4	+2,1	
Emilia Romagna	2,0	+0,2	50,5	-4,2	33,9	+2,3	49,2	+1,8	
NORD	1,5	+0,1	57,1	+0,7	36,4	+2,5	49,9	+1,8	
Toscana	1,6	+0,2	67,7	-2,1	31,8	+3,3	47,8	+3,1	
Marche/Umbria	1,8	0,0	55,5	-0,8	34,6	+2,4	52,1	+0,5	
Lazio	2,1	-0,1	59,3	+1,3	35,7	+1,9	50,9	+1,9	
CENTRO	1,9	0,0	59,0	+0,1	34,5	+2,5	50,6	+1,8	
Abruzzo/Molise	1,2	-0,1	53,5	+6,4	33,1	+3,0	44,5	+4,1	
Puglia	1,5	+0,1	66,6	+0,7	37,3	+2,6	54,5	+1,6	
Campania	1,1	0,0	60,5	-0,6	34,2	+0,9	44,6	+0,4	
Basilicata/Calabria	1,6	+0,1	60,8	0,0	34,6	+2,4	51,7	+2,8	
Sicilia/Sardegna	1,3	0,0	61,1	+1,4	35,4	+2,4	48,7	+1,6	
SUD E ISOLE	1,3	0,0	60,9	+1,2	35,1	+2,0	47,9	+1,5	
<b>ANALISI PER GENERE</b>									
Maschi	1,5	+0,1	55,4	+0,5	34,6	+2,2	55,5	+1,6	
Femmine	1,5	0,0	61,2	+1,0	36,5	+2,3	41,8	+1,8	
<b>ANALISI PER ETÀ</b>									
≤45	0,3	0,0	33,7	-1,8	12,2	0,0	22,3	-0,1	
46-65	2,5	+0,1	62,0	+1,3	37,8	+2,6	59,3	+1,2	
66-75	7,2	+0,2	75,4	+2,9	43,9	+2,8	60,1	+2,2	
>75	4,5	+0,2	65,2	+0,1	28,9	+2,1	39,2	+2,3	
<b>ITALIA</b>	<b>1,5</b>	<b>0,0</b>	<b>58,9</b>	<b>+0,8</b>	<b>35,6</b>	<b>+2,3</b>	<b>49,3</b>	<b>+1,7</b>	

N: si riferisce al numero di soggetti con specifiche diagnosi rilevate entro la fine dell'anno 2009 dalla popolazione del database HSD.

\*In assenza di tutte le altre indicazioni cliniche al trattamento e dei fattori di rischio (obesità, fumo, ipertensione, ipercolesterolemia, familiarità per patologie cardiovascolari).

§ In assenza di diabete mellito e malattie cardiovascolari.

° In assenza di malattie cardiovascolari.

**INDICATORE 1.5: PERCENTUALE DI PAZIENTI ADERENTI (UNITÀ POSOLOGICA/UT>290/ANNO) ALLA TERAPIA CON IPOLIPEMIZZANTI IN SOGGETTI CON SPECIFICHE INDICAZIONI AL TRATTAMENTO, CONFRONTO PER REGIONE, GENERE ED ETÀ: ANNO 2010**

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 42,6% in presenza di dislipidemia familiare, al 44,3% in presenza di diabete mellito, mentre raggiunge il 55,4% in presenza di eventi cardiovascolari maggiori. Nonostante l'ampia proporzione di pazienti non adeguatamente trattati, si può tuttavia osservare un aumento di aderenza rispetto al 2009 in quasi tutte le Regioni e per tutte le indicazioni cliniche. Per tutte le patologie osservate Bolzano/Trento/Friuli V.G. mostrano il migliore profilo di aderenza, mentre la Liguria il peggiore. Anche in questo caso il migliore profilo di aderenza si può osservare nei soggetti di sesso maschile e di età compresa tra 66 e 75 anni, ad eccezione delle malattie cardiovascolari dove i soggetti con età al di sotto dei 65 anni risultano quelli maggiormente aderenti.



	Indicazioni cliniche al trattamento							
	Nessun fattore di rischio* [N=7.695]		Dislipidemia familiare§ [N=3.757]		Diabete mellito° [N=20.333]		Malattie cardiovascolari [N=32.892]	
	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>								
Piemonte/Val d'Aosta	24,2	-1,5	31,8	-6,2	45,1	-0,4	53,9	-3,0
Lombardia	27,0	+0,3	42,9	-1,3	46,0	+1,5	57,0	+0,4
Liguria	24,5	+4,1	39,8	+7,2	42,2	+2,7	52,9	+0,7
Bolzano/Trento/Friuli V.G.	29,7	+2,1	46,6	+0,7	51,8	+3,8	60,2	+1,7
Veneto	28,3	+3,1	43,9	-0,5	47,4	+1,0	58,4	-0,1
Emilia Romagna	29,6	+0,5	53,6	+5,7	42,9	-2,6	54,6	-1,7
NORD	27,5	+1,2	43,0	-0,3	46,3	+1,1	56,7	-0,1
Toscana	18,4	-4,9	34,9	+1,1	39,0	+1,4	47,9	-0,9
Marche/Umbria	24,8	+3,7	48,1	+6,1	41,3	-1,2	54,4	-0,6
Lazio	26,1	-1,0	34,2	-2,6	43,9	+1,7	54,8	+0,5
CENTRO	24,4	-0,3	39,5	+1,3	42,0	+0,7	53,1	-0,2
Abruzzo/Molise	28,4	+7,7	39,0	+3,3	37,9	-1,7	55,3	+3,4
Puglia	25,4	-0,2	42,2	+0,9	47,4	+3,2	59,2	+1,8
Campania	21,6	+2,4	46,8	+2,1	39,9	+2,6	51,8	+1,6
Basilicata/Calabria	23,2	-1,9	37,3	+2,7	38,6	+0,6	50,1	+0,1
Sicilia/Sardegna	27,0	+4,1	42,2	+1,3	45,8	+2,6	57,0	+2,6
SUD E ISOLE	24,9	+2,2	43,2	+1,8	43,0	+2,2	54,6	+1,9
<b>ANALISI PER GENERE</b>								
Maschi	26,7	+1,6	43,7	+1,6	45,7	+1,9	58,5	+0,8
Femmine	25,3	+0,8	41,8	+0,2	43,0	+1,1	50,3	+0,4
<b>ANALISI PER ETÀ</b>								
≤45	14,4	-1,9	34,1	+0,2	35,9	+0,9	59,5	+3,7
46-65	24,7	+1,8	42,7	+0,3	42,7	+0,8	59,1	+0,8
66-75	30,8	+1,7	45,7	+1,8	46,8	+1,8	56,8	+0,5
>75	28,7	+0,8	44,0	+0,5	43,8	+2,3	51,2	+0,9
<b>ITALIA</b>	<b>26,0</b>	<b>+1,2</b>	<b>42,6</b>	<b>+0,8</b>	<b>44,3</b>	<b>+1,5</b>	<b>55,4</b>	<b>+0,7</b>

N: si riferisce al numero di soggetti con specifiche diagnosi rilevato entro la fine dell'anno 2009 dalla popolazione del database HSD.

\* In assenza di tutte le altre indicazioni cliniche al trattamento e dei fattori di rischio (obesità, fumo, ipertensione, ipercolesterolemia, familiarità per patologie cardiovascolari).

§ In assenza di diabete mellito e malattie cardiovascolari

° In assenza di malattie cardiovascolari.

## ◆ Farmaci antiaggreganti piastrinici

### *Razionale*

Esistono diversi studi che dimostrano gli effetti benefici dell'acido acetilsalicilico (ASA) nel ridurre l'insorgenza di nuovi eventi cardiovascolari maggiori in prevenzione secondaria. Viceversa, in assenza di patologie cardiovascolari pregresse, ancora oggi mancano solide evidenze scientifiche sul profilo di rischio-beneficio favorevole dell'ASA. Le maggiori controversie si focalizzano in quella proporzione di soggetti a rischio intermedio (10-20%/10 anni), come i diabetici a basso rischio cardiovascolare, in particolare di sesso femminile, oppure i soggetti non diabetici nei quali la presenza di uno o più fattori di rischio cardiovascolare, quali la familiarità, l'ipertensione, il fumo di sigarette, la dislipidemia o l'obesità, non necessariamente giustifica l'utilizzo di ASA a lungo termine, visto il potenziale rischio di sanguinamento gastrointestinale (**Indicatori 1.6-1.7**).

### *Indicatori di appropriatezza*

- 1.6 Numero di pazienti in trattamento con ASA [**numeratore**], nei soggetti di età  $\geq 45$  anni senza malattie cardiovascolari (coronarica o ischemica cerebrale) e diabete mellito, classificati in base alla presenza dei seguenti fattori di rischio cardiovascolare: obesità, fumo, dislipidemia, ipertensione, familiarità per patologie cardiovascolari, fibrillazione atriale [**denominatori**].
- 1.7 Numero di pazienti in trattamento con ASA [**numeratore**], nei soggetti di età  $\geq 45$  anni senza malattie cardiovascolari (coronarica o ischemica cerebrale), affetti da diabete mellito e classificati in base alla presenza dei seguenti fattori di rischio cardiovascolare: obesità, fumo, dislipidemia, ipertensione, familiarità per patologie cardiovascolari, fibrillazione atriale [**denominatori**].

---

### **Bibliografia di riferimento**

- Ryden L, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2007;28:88-136.
- Ogawa H, et al. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2008;300:2134-41.
- De Berardis G, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009;339:b4531.
- Haynes R, et al. Aspirin for primary prevention of vascular disease in people with diabetes. BMJ 2009;339:b4596.



**INDICATORE 1.6: PREVALENZA D'USO (%) DI ASA NEI SOGGETTI DI ETÀ  $\geq 45$  ANNI SENZA MALATTIA CARDIOVASCOLARE E DIABETE MELLITO, STRATIFICATI IN BASE ALLA PRESENZA DI DIVERSI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE, CONFRONTO PER REGIONE, GENERE ED ETÀ: ANNO 2010.**

La prevalenza d'uso di ASA è influenzata dalla presenza di fattori di rischio, sebbene in assenza di diabete mellito l'esposizione appare piuttosto bassa, variando dal 3,0% nei pazienti senza alcun fattore di rischio al 15% nei soggetti con almeno tre fattori di rischio. Rispetto all'anno 2009 è interessante rilevare un trend negativo proprio nei soggetti a minore rischio, a conferma di una maggiore consapevolezza dei MMG rispetto al profilo di sicurezza di tale molecola. L'età, anche in assenza di diabete, resta comunque un fattore predittivo all'uso di ASA, particolarmente nei soggetti con un numero più elevato di fattori di rischio. Infine, non si osservano rilevanti differenze su base geografica in nessuna delle popolazioni considerate.

Senza diabete mellito°									
	Nessun fattore di rischio [N=224.099]		Un fattore di rischio [N=162.976]		Due fattori di rischio [N=67.330]		Almeno tre fattori di rischio [N=18.698]		
	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09	
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>									
Piemonte/Val d'Aosta	2,8	-0,2	10,0	-0,2	11,2	-0,5	13,2	+0,4	
Lombardia	2,9	0,0	9,8	-0,2	12,8	-0,1	15,8	-0,6	
Liguria	3,5	+0,2	13,6	+0,8	16,8	+1,5	15,5	-2,2	
Bolzano/Trento/Friuli V.G.	2,8	-0,1	9,4	+0,2	11,0	0,0	12,0	+0,3	
Veneto	2,4	0,0	9,0	0,0	10,5	+0,3	12,2	-0,2	
Emilia Romagna	3,3	-0,2	11,8	+0,2	14,6	+0,3	18,4	+0,7	
<b>NORD</b>	2,9	-0,1	10,2	0,0	12,4	0,1	14,7	-0,1	
Toscana	4,9	+0,1	12,6	-0,5	16,0	-0,1	17,0	1,9	
Marche/Umbria	3,7	0,0	11,9	0,0	13,6	-0,6	16,5	+0,2	
Lazio	3,0	-0,4	13,3	-1,5	13,3	-1,1	11,7	-3,4	
<b>CENTRO</b>	3,6	-0,2	12,7	-0,7	14,2	-0,7	15,1	-0,4	
Abruzzo/Molise	3,5	-0,1	10,9	+1,0	13,8	+1,2	14,4	-0,7	
Puglia	3,6	-0,2	12,8	-0,7	16,8	-0,1	19,8	+3,3	
Campania	2,4	-0,3	10,3	-0,5	15,0	-0,2	16,4	0,0	
Basilicata/Calabria	3,0	-1,2	13,5	-2,4	14,3	-3,0	11,4	-3,7	
Sicilia/Sardegna	2,3	0,1	9,0	+0,2	11,4	+0,8	12,7	+0,2	
<b>SUD E ISOLE</b>	2,8	-0,2	10,8	-0,4	14,1	0,1	15,2	+0,1	
<b>ANALISI PER GENERE</b>									
Maschi	3,1	-0,2	10,7	-0,2	13,5	-0,1	15,6	-0,2	
Femmine	2,9	-0,1	10,9	-0,3	13,1	0,0	14,4	0,0	
<b>ANALISI PER ETÀ</b>									
45-64	1,3	-0,1	3,9	-0,3	6,3	-0,1	9,2	-0,1	
65-74	5,4	-0,3	14,3	0,0	18,4	0,0	21,5	-0,4	
≥75	9,8	0,0	22,7	-0,2	26,4	-0,2	27,0	+0,6	
<b>ITALIA</b>	<b>3,0</b>	<b>-0,2</b>	<b>10,8</b>	<b>-0,3</b>	<b>13,3</b>	<b>0,0</b>	<b>15,0</b>	<b>0,0</b>	

N: si riferisce al numero di soggetti di età ≥ 45 anni senza diabete mellito, classificati in base ai seguenti fattori di rischio rilevati entro la fine dell'anno 2009 dalla popolazione del database HSD: a) obesità, b) fumo, c) dislipidemia, d) ipertensione, e) familiarità per patologie cardiovascolari, f) fibrillazione atriale.

° In assenza di malattie cardiovascolari pregresse.



**INDICATORE 1.7: PREVALENZA D'USO (%) DI ASA NEI SOGGETTI DI ETÀ  $\geq 45$  ANNI SENZA MALATTIA CARDIOVASCOLARE E CON DIABETE MELLITO, STRATIFICATI IN BASE ALLA PRESENZA DI DIVERSI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE, CONFRONTO PER REGIONE, GENERE ED ETÀ: ANNO 2010.**

In prevenzione primaria la presenza di diabete mellito influenza significativamente l'uso di ASA, sebbene in assenza di ulteriori fattori di rischio la prevalenza risulti pari soltanto al 17%. Anche in questo caso l'esposizione è correlata all'aumento del rischio cardiovascolare raggiungendo il 36,5% nei pazienti diabetici con tre o più fattori associati. Non ci sono nel corso dei due anni di osservazione significative variazioni, ad eccezione dei pazienti a rischio più alto dove si rileva un lieve aumento nella prevalenza d'uso (+0,6%). Dai dati relativi all'analisi geografica non si riscontrano differenze significative. Viceversa, si nota una correlazione positiva con l'aumento dell'età dei pazienti: negli ultra 65enni con almeno tre fattori di rischio la prevalenza d'uso supera infatti il 40% dei casi.

Con diabete mellito<sup>o</sup>

	Nessun fattore di rischio [N=9.637]		Un fattore di rischio [N=23.698]		Due fattori di rischio [N=15.962]		Almeno tre fattori di rischio [N=6.112]	
	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>								
Piemonte/Val d'Aosta	14,8	+0,8	25,4	+1,9	31,1	+0,5	32,7	0,0
Lombardia	14,3	-1,3	27,6	+0,5	34,0	+0,8	37,0	-0,2
Liguria	21,4	+1,4	29,1	+1,9	38,0	+1,7	41,6	+1,6
Bolzano/Trento/Friuli V.G.	20,8	-1,5	28,7	-2,2	30,1	+0,7	35,5	-1,5
Veneto	17,6	+2,7	28,7	+0,6	30,0	-0,6	37,0	+2,6
Emilia Romagna	17,5	-1,3	28,2	+1,9	34,3	+1,3	37,5	+1,5
<b>NORD</b>	16,8	-0,1	27,9	+0,7	32,6	+0,6	36,6	0,4
Toscana	16,5	-1,3	32,2	+1,6	35,3	+3,3	27,3	+0,6
Marche/Umbria	18,8	-0,3	29,4	-1,1	35,6	-1,0	36,8	-1,7
Lazio	18,0	+0,5	29,9	-2,0	31,5	-3,4	34,4	+2,5
<b>CENTRO</b>	18,0	-0,1	30,2	-1,0	34,2	-0,6	32,7	0,2
Abruzzo/Molise	19,6	+0,4	31,4	+1,1	32,5	+0,1	38,2	+2,8
Puglia	19,1	+0,5	33,7	+0,6	38,2	-0,2	45,3	+0,9
Campania	16,7	+1,4	27,5	-0,1	35,1	-1,7	34,5	+1,0
Basilicata/Calabria	16,6	-4,1	31,2	-3,4	37,6	-4,2	35,9	+0,1
Sicilia/Sardegna	14,6	+0,5	26,8	+0,8	29,0	-1,0	37,2	-0,1
<b>SUD E ISOLE</b>	16,7	+0,1	29,3	0,0	33,9	-1,2	37,4	+1,1
<b>ANALISI PER GENERE</b>								
Maschi	17,9	+0,3	28,7	-0,2	33,4	-0,3	36,2	+1,3
Femmine	15,6	-0,7	29,1	+0,4	33,2	-0,4	36,7	0,0
<b>ANALISI PER ETÀ</b>								
45-64	11,8	+0,7	20,5	-0,3	26,5	-0,2	29,9	+0,4
65-74	20,8	+0,2	31,4	+0,6	36,2	-0,6	41,9	+1,3
≥75	21,0	-1,7	33,3	-0,2	38,6	-0,5	42,4	-0,9
<b>ITALIA</b>	<b>17,0</b>	<b>0,0</b>	<b>28,9</b>	<b>+0,1</b>	<b>33,3</b>	<b>-0,4</b>	<b>36,5</b>	<b>+0,6</b>

N: si riferisce al numero di soggetti di età  $\geq 45$  anni con diabete mellito, classificati in base ai seguenti fattori di rischio rilevati entro la fine dell'anno 2009 dalla popolazione del database HSD: a) obesità, b) fumo, c) dislipidemia, d) ipertensione, e) familiarità per patologie cardiovascolari, f) fibrillazione atriale.

<sup>o</sup> In assenza di malattie cardiovascolari pregresse.



## 2. Farmaci per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie

### ◆ Inquadramento del problema

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, con ampie oscillazioni dovute, da una parte, ai diversi criteri epidemiologici utilizzati e, dall'altra, presumibilmente, a differenze di ordine ambientale. La BPCO, che colpisce circa il 5% della popolazione generale, è concentrata nelle fasce di età adulta e negli individui di sesso maschile; essa può raggiungere tassi di prevalenza del 20% nei maschi al di sopra dei 60 anni. 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.

Entrambe le patologie sono caratterizzate da ostruzione, iperreattività bronchiale ed infiammazione cronica delle vie aeree. Tuttavia, mentre nell'asma l'ostruzione è causata da broncospasmo ed infiammazione della parete bronchiale ed è per definizione variabile e sostanzialmente reversibile, nella BPCO si osserva un andamento cronico dei sintomi ostruttivi, indipendenti da fattori precipitanti e causati principalmente da un quadro misto di bronchite cronica e degenerazione del parenchima polmonare.

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. Tuttavia, alla luce delle differenze fisiopatologiche, anche in presenza di un quadro sintomatologico simile, la risposta alla medesima terapia farmacologica è profondamente diversa.

### Bibliografia di riferimento

- Rabe KF, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2008. Available at: <http://www.ginasthma.com> (ultimo accesso giugno 2011).

### Razionale

Nel corso dell'ultima decade si è osservato un aumento sostanziale nell'uso di beta 2 agonisti in associazione ai corticosteroidi inalatori. Secondo i dati OsMed relativi all'anno 2009 questa categoria terapeutica rappresenta il 3,2% della spesa farmaceutica convenzionata ed ha registrato un aumento del consumo medio annuo rispetto al 2001 pari all'11,5%. Tali farmaci vengono raccomandati come terapia di prima scelta nell'asma moderato-grave, in quanto consentono un efficace controllo dei sintomi. Tuttavia, mentre l'associazione ha mostrato un profilo di rischio-beneficio favorevole, diversi RCT, a partire dallo studio *Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial (SMART)*, hanno mostrato un aumentato rischio di mortalità respiratoria e/o di eventi respiratori severi nei soggetti trattati unicamente con

LABA. A partire da tali evidenze, sia le linee guida GINA che le stesse autorità sanitarie sconsigliano l'uso di LABA in monoterapia nei pazienti asmatici (**Indicatore 2.1**).

Nella BPCO le associazioni tra beta 2 agonisti ed ICS vengono raccomandate in presenza di malattia grave (stadi III-IV GOLD) ed esclusivamente allo scopo di alleviare i sintomi, migliorare la resistenza allo sforzo e ridurre le riacutizzazioni. L'impatto dei corticosteroidi inalatori sul controllo della BPCO è stato infatti esaminato in diversi RCT e meta-analisi; in nessuno degli studi è stato osservato un significativo miglioramento a lungo termine della funzione polmonare, rispetto a placebo. Viceversa, in una recente meta-analisi, il trattamento con ICS per un periodo superiore a 24 settimane ha dimostrato un aumentato rischio di polmonite, soprattutto nei pazienti più gravi (**Indicatore 2.2**).

Nella BPCO trova sempre più indicazione l'anticolinergico a lunga durata d'azione tiotropio, anche negli stadi iniziali della malattia. Perché sia efficace il trattamento deve però essere continuativo e non al bisogno (come invece era spesso praticato con molecole a breve durata d'azione quali l'ipratropio) (**Indicatore 2.3**). Infine, seppur indicati per il trattamento dell'asma, gli antileucotrieni non hanno nella scheda tecnica alcuna specifica indicazione al trattamento della BPCO alla luce della scarsa disponibilità di informazioni in tale contesto (**Indicatore 2.4**).

---

#### Bibliografia di riferimento

- Nelson HS, et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26.
- Weatherall M, et al. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Thorax* 2010;65:39-43.
- Calverley PM, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:775.
- Yang IA, et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002991.
- Singh S, et al. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:219-29.
- Tashkin DP, et al for the UPLIFT Study Investigators. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
- Rubinstein I, et al. Long-term montelukast therapy in moderate to severe COPD – a preliminary observation. *Respir Med* 2004;98:134-8.

**Indicatori di appropriatezza**

- 2.1 Numero di pazienti in trattamento con solo LABA (senza ICS associati nello stesso device o assunti separatamente) **[numeratore]**, nei soggetti con diagnosi di asma bronchiale **[denominatore]**.
- 2.2 Numero di pazienti esposti al trattamento con ICS (da soli ed in associazione) per un periodo superiore a 168 giorni (espressi in DDD) **[numeratore]**, nei pazienti con diagnosi di BPCO **[denominatore]**.
- 2.3 Numero di pazienti esposti al trattamento con tiotropio per un periodo superiore a 290 giorni (espressi in DDD) **[numeratore]**, nei pazienti con diagnosi di BPCO e trattati con tiotropio **[denominatore]**.
- 2.4 Numero di pazienti esposti al trattamento con antileucotrieni **[numeratore]**, nei pazienti con diagnosi di BPCO **[denominatore]**.

**INDICATORE 2.1: PREVALENZA D'USO (%) DI LABA (SENZA ICS ASSOCIATI NELLO STESSO DEVICE O ASSUNTI SEPARATAMENTE) NEI PAZIENTI CON DIAGNOSI DI ASMA BRONCHIALE, CONFRONTO PER REGIONE, GENERE ED ETÀ: ANNO 2010.**

Nel corso del 2010 la prevalenza d'uso di LABA in monoterapia nei pazienti con asma è risultata pari al 3,6% del totale dei pazienti asmatici, con una riduzione pari al -0,5% rispetto all'anno precedente. Tale riduzione è omogeneamente distribuita su tutto il territorio nazionale, sebbene esistano alcune Regioni (Liguria, Toscana, Abruzzo/Molise) in cui non si osserva questo trend. La stima di prevalenza non mostra particolari variabilità geografiche con un valore minimo in Emilia-Romagna, Puglia e Campania (3,1%) ed un valore massimo in Toscana (5,2%). Si osserva un sensibile aumento nella prevalenza d'uso in relazione all'aumento dell'età, raggiungendo il picco negli ultra 75enni (6,4%).

**INDICATORE 2.2: PREVALENZA D'USO (%) DI ICS (DA SOLI ED IN ASSOCIAZIONE) PER UN PERIODO SUPERIORE A 168 GIORNI NEI PAZIENTI CON DIAGNOSI DI BPCO, CONFRONTO PER REGIONE, GENERE ED ETÀ: ANNO 2010.**

L'uso di ICS per un periodo superiore a 168 giorni si attesta al 20,1% dei pazienti affetti da BPCO nel corso dell'anno 2010, con una riduzione dell'1,1% rispetto all'anno 2009. La riduzione risulta maggiore nelle Regioni del Centro-Nord, sebbene sia da rilevare che nelle stesse Regioni i dati di esposizione mostrano una prevalenza d'uso sensibilmente superiore. In particolare, il Veneto risulta la regione con la maggiore prevalenza (29,3%), mentre la Basilicata/Calabria le Regioni con la prevalenza più bassa (16,4%). L'impiego di questi farmaci con questa modalità di trattamento risulta lievemente maggiore nei maschi, rispetto alle femmine (21,3% vs 18,4%) e negli ultra 65enni.

**INDICATORE 2.3: PREVALENZA D'USO (%) DI TIOTROPIO PER UN PERIODO SUPERIORE A 290 GIORNI NEI PAZIENTI CON DIAGNOSI DI BPCO E TRATTATI CON TIOTROPIO, CONFRONTO PER REGIONE, GENERE ED ETÀ: ANNO 2010.**

L'uso di tiotropio per un periodo superiore a 290 giorni si attesta al 56,1% dei pazienti affetti da BPCO ed esposti almeno un giorno al tiotropio nel corso dell'anno 2010, con un aumento dell'1,7% rispetto all'anno 2009. Per questo indicatore si osserva un evidente gradiente geografico con un appropriatezza superiore al Nord (62%) rispetto al Centro (56,5%) ed al Sud (49,2%). Tuttavia, si può rilevare come l'aumento più significativo si è registrato proprio nelle Regioni con basso livello di appropriatezza, a conferma di una tendenza ad un comportamento sempre più omogeneo nel territorio nazionale. In generale, la tendenza al miglioramento si è osservata in tutte le fasce di età, ad eccezione dei pazienti di età inferiore a 45 anni, dove viceversa sembra aumentare l'uso non continuativo di tale farmaco.

**INDICATORE 2.4: PREVALENZA D'USO (%) DI ANTILEUCOTRIENI NEI PAZIENTI CON DIAGNOSI DI BPCO, CONFRONTO PER REGIONE, GENERE ED ETÀ: ANNO 2010.**

Nel 2010 l'esposizione agli antileucotrieni risulta pari all'1,9% dei soggetti affetti da BPCO, un dato che si mantiene stabile rispetto a quanto osservato nel 2009. Non si osservano significative variazioni geografiche, sebbene, rispetto al 2009, al Nord si osserva una lieve riduzione (-0,1%) mentre al Sud un lieve aumento (+0,1%) dell'esposizione. L'esposizione risulta correlata inversamente all'aumento dell'età essendo i soggetti più giovani quelli più esposti a tale farmaco, con un aumento nel 2010 pari a +0,2% nella fascia di età <45 anni; nei soggetti anziani viceversa si osserva una riduzione pari a -0,1% rispetto al 2009.



	Uso di LABA		Uso di ICS>168		Uso di tiotropio>290		Uso di antileucotrieni		
	Asma [N=58.889]		BPCO [N=30.394]		BPCO <sup>o</sup> [N=5.338]		BPCO [N=30.394]		
	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09	
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>									
Piemonte/Val d'Aosta	3,6	-0,6	23,8	-2,7	63,5	+2,3	2,0	+0,2	
Lombardia	4,1	-0,4	21,3	-0,6	59,4	-1,6	1,7	-0,2	
Liguria	4,5	0,3	19,4	-2,0	56,1	+3,9	1,3	+0,1	
Bolzano/Trento/Friuli V.G.	3,7	-0,4	24,3	-1,4	65,8	+9,0	1,2	-0,3	
Veneto	3,4	-0,4	29,3	-2,3	66,8	-2,6	2,2	-0,2	
Emilia Romagna	3,1	-0,7	20,8	-1,6	62,1	-0,4	1,9	+0,1	
NORD	3,7	-0,5	22,7	-1,5	62,0	+0,5	1,7	-0,1	
Toscana	5,2	+0,3	18,7	-1,4	63,0	+15,7	1,8	+0,3	
Marche/Umbria	3,7	-0,8	27,3	-1,6	63,3	-6,4	1,7	-0,2	
Lazio	4,1	-0,6	17,0	-1,1	46,5	+3,9	2,7	-0,2	
CENTRO	4,3	-0,4	20,8	-1,3	56,5	+3,3	2,2	0,0	
Abruzzo/Molise	3,4	+0,4	18,1	-1,5	54,4	-9,7	2,1	0,0	
Puglia	3,1	-0,6	19,8	-1,3	47,0	-0,1	1,7	+0,2	
Campania	3,1	-0,7	16,8	-0,4	52,1	+6,2	2,0	-0,2	
Basilicata/Calabria	3,2	-0,9	16,4	-0,2	48,9	+6,4	1,6	+0,2	
Sicilia/Sardegna	3,4	-0,8	17,6	-0,5	45,0	+4,6	2,3	+0,3	
SUD E ISOLE	3,2	-0,6	17,6	-0,7	49,2	+2,8	2,0	+0,1	
<b>ANALISI PER GENERE</b>									
Maschi	3,4	-0,6	21,3	-1,2	58,3	+2,4	1,4	0,0	
Femmine	3,7	-0,5	18,4	-1,0	51,9	+0,5	2,6	-0,1	
<b>ANALISI PER ETÀ</b>									
≤45	2,1	-0,3	4,4	-1,5	21,6	-3,4	2,7	+0,2	
46-65	4,4	-0,6	15,1	-0,8	50,6	+0,5	2,7	+0,1	
66-75	5,7	-1,4	23,5	-1,0	57,9	+2,4	2,2	0,0	
>75	6,4	-0,6	22,3	-1,6	57,2	+1,6	1,2	-0,1	
<b>ITALIA</b>	<b>3,6</b>	<b>-0,5</b>	<b>20,1</b>	<b>-1,1</b>	<b>56,1</b>	<b>+1,7</b>	<b>1,9</b>	<b>0,0</b>	

N: si riferisce al numero di soggetti con asma bronchiale o BPCO rilevati entro la fine dell'anno 2009 dalla popolazione del database HSD.

<sup>o</sup> Si riferisce al numero di soggetti con BPCO rilevati entro la fine dell'anno 2009 ed in trattamento con tiotropio nel corso del 2010.

### 3. Antibiotici ad ampio spettro

#### ◆ Inquadramento del problema

Le infezioni acute delle vie respiratorie (IRA) rappresentano un problema sanitario di grande rilevanza in quanto costituiscono, ancor oggi, una delle maggiori cause di morbosità e di mortalità nel mondo. Si stima che alle IRA sia legato il 75% degli interventi medici nella stagione invernale, ed un quarto del carico di lavoro complessivo presso gli ambulatori di medicina generale. Ricerche epidemiologiche stimano che metà della popolazione venga annualmente colpita da almeno un episodio di IRA e che polmoniti e bronchiti rappresentino il 20% ed il 13%, rispettivamente, delle cause di morte dei soggetti ultra 55enni ad "elevato rischio".

Le IRA rappresentano la principale diagnosi clinica che porta alla prescrizione di un antibiotico, sebbene esistano forti dubbi sulla loro efficacia, vista la dominante eziologia virale di tali infezioni. In questo contesto, l'Italia si caratterizza per un alto consumo territoriale (24,2 DDD/1000 abitanti die nell'anno 2008), più basso in Europa soltanto della Francia e di Cipro, e per un'alta variabilità regionale (PA Bolzano 13,1 vs Campania 37,7 DDD/1000 abitanti die nell'anno 2009) che non appare in alcun modo giustificata dal profilo epidemiologico delle infezioni respiratorie comunitarie.

La prescrizione di antibiotici, più che ogni altra categoria terapeutica, è infatti influenzata da fattori extra-clinici, quali il rapporto medico-paziente, il carico di lavoro e l'organizzazione dei sistemi di incentivazione su base aziendale. L'uso inappropriato degli antibatterici non è tuttavia un problema esclusivo di costi a carico del SSN, ma anche un problema di sanità pubblica in quanto favorisce l'insorgenza di resistenze batteriche con progressiva perdita di efficacia di tali farmaci, come dimostrano i recenti dati di aumento della resistenza, soprattutto ai fluorochinoloni ed ai macrolidi.

---

#### Bibliografia di riferimento

- Gruppo di lavoro OsMed (Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali). L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale anno 2009. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2010.
- 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.
- European Surveillance of Antimicrobial Consumption. Yearbook 2006. <http://www.esac.ua.ac.be> (ultimo accesso giugno 2011).

#### Razionale

Sebbene non sia possibile valutare, con le informazioni a nostra disposizione, tutte le circostanze che potrebbero indurre il medico ad una prescrizione apparentemente inappropriata (es. allergia alle penicilline, tosse persistente, essudato purulento), è tuttavia possibile ricostruire alcuni scenari clinici che con buona probabilità non giustificano l'uso di antibiotici e/o di specifiche categorie di antibatterici.

Pertanto viene considerato inappropriato: l'uso di qualunque antibiotico in presenza di una diagnosi di influenza, raffreddore comune, o laringotracheite acuta, vista l'eziologia pre-



valentemente virale **[Indicatore 3.1]**; 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 3.2]**.

Infine, viene considerato inappropriato il trattamento con cefalosporine iniettive e fluorochinoloni nei pazienti con bronchite acuta, qualora sia assente una concomitante diagnosi di BPCO/asma, vista l'eziologia prevalentemente virale di tali forme infettive **[Indicatore 3.3]**. 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 con l'obiettivo di prevenire sovrainfezioni batteriche che potrebbero portare all'insorgenza di polmoniti batteriche.

### *Indicatori di appropriatezza*

- 3.1 Numero di casi trattati con antibiotici **[numeratore]**, sul totale dei casi di influenza, raffreddore comune o laringotracheite acuta **[denominatore]**.
- 3.2 Numero di casi trattati con macrolidi, fluorochinoloni, cefalosporine **[numeratore]**, sul totale dei casi di faringite e tonsillite acuta **[denominatore]**.
- 3.3 Numero di casi trattati con cefalosporine iniettive o fluorochinoloni **[numeratore]**, sul totale dei casi di bronchite acuta, in assenza di una diagnosi pregressa di BPCO/asma **[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;18:589-602.
- 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;134:509-17.
- Gonzales R, et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute bronchitis: background. *Ann Intern Med* 2001;134:521-9.

**INDICATORE 3.1: PREVALENZA D'USO (%) DI ANTIBIOTICI NEI CASI DI INFLUENZA, RAFFREDDORE COMUNE E LARINGOTRACHEITE ACUTA, CONFRONTO PER REGIONE, GENERE ED ETÀ: ANNO 2010.**

L'uso di antibiotici in pazienti con quadri clinici a prevalente genesi virale diagnosticati dal MMG mostra una prevalenza pari al 42,3% con un aumento del 7% rispetto all'anno 2009. Il dato di esposizione mostra, come atteso, un significativo gradiente Nord-Sud, passando dal 33,9% delle Regioni del Nord al 51,7% delle Regioni del Sud. Tuttavia, è da rilevare, rispetto al 2009, un aumento rilevante sia nel Nord (+6,9%) che nel Sud Italia (+7,8%). Spicca in questo quadro il dato relativo al Veneto (+10,2%), alla Basilicata/Calabria (+14,3%) ed alla Puglia (+10%). L'aumento rispetto al 2009 sembra particolarmente concentrato nei soggetti più giovani del campione, ovvero quelli di età <45 anni (+7,1%) e quelli di età compresa tra 46 e 65 anni (+7,4%), sebbene l'esposizione risulti ancora superiore nei soggetti più anziani. Una parziale giustificazione del fenomeno può essere ricondotta ai timori di complicazioni respiratorie causate dal virus A-H1N1 durante la pandemia 2009-2010.

**INDICATORE 3.2: PREVALENZA D'USO (%) DI MACROLIDI, FLUOROCHINOLONI E CEFALOSPORINE NEI CASI DI FARINGITE E TONSILLITE ACUTA, CONFRONTO PER REGIONE, GENERE ED ETÀ: ANNO 2010.**

L'uso di macrolidi, fluorochinoloni e cefalosporine nei casi di faringite e tonsillite acuta mostra una prevalenza d'uso pari al 24,6% con un aumento rispetto all'anno 2009 pari al +2,8%. È interessante rilevare che per questo indicatore non si osserva il significativo gradiente geografico Nord-Sud, osservato in altre circostanze. Tuttavia, le Regioni del Sud mantengono la maggiore esposizione (26%), rispetto a quelle del Centro (23%) e del Nord (23,8%). Anche nel 2010, come negli anni precedenti, la maggiore prevalenza d'uso spetta alla Liguria (31,1%), mentre la Toscana con il 19,5% di soggetti esposti risulta la Regione con il miglior profilo di appropriatezza. L'analisi per età e per genere mostra un'esposizione costante in tutte le fasce di età, senza sostanziali differenze legate al genere.

**INDICATORE 3.3: 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, GENERE ED ETÀ: ANNO 2010.**

L'uso di cefalosporine iniettive e/o fluorochinoloni nei pazienti affetti da bronchite acuta è risultato pari al 33,6%, con un lieve aumento rispetto al 2009 (+2,2%). Il dato appare fortemente legato all'area geografica, con le Regioni del Nord che registrano una prevalenza d'uso pari al 22,9% e quelle del Sud pari al 49,6%. Nel Sud si osserva inoltre un aumento dell'esposizione rispetto al 2009 del +5,7%, in Campania la prevalenza supera abbondantemente il 50% attestandosi al 54,4%, con un incremento del 9,1%. Gli unici dati in controtendenza riguardano il Veneto, l'Emilia Romagna ed il Lazio dove l'esposizione ha avuto una diminuzione rispetto al 2009 pari al -1,5% al -3,2% ed al -0,2%, rispettivamente. Per questo indicatore si osserva un chiaro trend lineare associato all'aumento dell'età dei pazienti, mentre non si osserva alcuna differenza legata al genere. Questo aumento potrebbe anche essere maggiore poiché in molti pazienti anziani affetti da BPCO la diagnosi non viene registrata in cartella.



	Uso di antibiotici		Uso di macrolidi, fluorochinoloni, cefalosporine		Uso di cefalosporine iniettive e fluorochinoloni	
	Influenza, raffreddore, laringotracheite acuta [N=51.261]		Faringite e tonsillite acuta [N=37.593]		Bronchite acuta* [N=14.794]	
	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>						
Piemonte/Val d'Aosta	33,4	+6,6	25,6	+2,5	30,4	+4,1
Lombardia	38,6	+6,8	24,0	+5,7	23,3	+2,0
Liguria	39,6	+5,4	31,1	+1,8	37,3	+7,2
Bolzano/Trento/Friuli V.G.	25,2	+6,3	22,7	+2,9	20,9	+3,2
Veneto	35,8	+10,2	23,9	+3,4	23,6	-1,5
Emilia Romagna	29,8	+2,8	21,3	+1,8	16,5	-3,2
NORD	33,9	+6,9	23,8	+3,6	22,9	+0,9
Toscana	52,2	+7,2	19,5	+3,5	28,5	+3,9
Marche/Umbria	51,7	+2,7	23,4	+0,2	29,9	+0,1
Lazio	45,1	+3,0	25,2	+0,6	43,8	-0,2
CENTRO	49,4	+4,0	23,0	+1,3	33,4	+1,3
Abruzzo/Molise	54,0	+3,6	23,4	+0,9	40,9	+4,5
Puglia	60,2	+10,0	22,6	+0,4	49,6	+1,5
Campania	54,4	+5,7	28,7	+4,1	54,4	+9,1
Basilicata/Calabria	50,1	+14,3	24,4	+1,6	42,8	+2,9
Sicilia/Sardegna	41,6	+6,9	26,6	+2,3	47,1	+3,7
SUD E ISOLE	51,7	+7,8	26,0	+2,3	49,6	+5,7
<b>ANALISI PER GENERE</b>						
Maschi	40,3	+6,4	23,5	+2,3	33,9	+2,0
Femmine	43,8	+7,4	25,3	+3,0	33,3	+2,3
<b>ANALISI PER ETÀ</b>						
≤45	37,8	+7,1	24,4	+2,9	23,1	+1,6
46-65	43,9	+7,4	25,1	+2,6	33,5	0,0
66-75	49,4	-0,2	24,5	+1,8	41,1	+3,0
>75	52,7	+3,7	23,3	+2,1	46,9	+2,8
<b>ITALIA</b>	<b>42,3</b>	<b>+7,0</b>	<b>24,6</b>	<b>+2,8</b>	<b>33,6</b>	<b>+2,2</b>

N: si riferisce al numero di casi con specifica diagnosi rilevata nell'anno 2010 dalla popolazione del database HSD.

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

## 4. Farmaci per la demenza

### ◆ Inquadramento del problema

Per demenza si intende genericamente una condizione di disfunzione cronica e progressiva delle funzioni cerebrali che porta a un declino delle facoltà cognitive della persona. Nella definizione di demenza rientrano diverse malattie, alcune classificabili come demenze primarie, come la malattia di Alzheimer, la demenza con i corpi di Lewy ed altre invece definite secondarie, in quanto conseguenza di altre condizioni cliniche, come ad esempio la demenza vascolare e la demenza da AIDS.

La demenza è una condizione che interessa dall'1 al 5% della popolazione sopra i 65 anni di età, con una prevalenza che raddoppia poi ogni quattro anni, raggiungendo circa una percentuale del 30% all'età di 80 anni. Pertanto, alla luce dell'allungamento della speranza di vita nei paesi occidentali, le previsioni indicano un incremento del 43% nei paesi europei entro il 2020 del numero delle diagnosi di demenza, rispetto al 2001.

La demenza è oggi considerata una "malattia sociale", perché non coinvolge solo l'individuo malato, ma anche la rete sociale in cui è inserito. Le famiglie sono infatti profondamente coinvolte nel processo di cura ed assistenza, trovandosi ad affrontare enormi stress fisici e psicologici legati alla malattia ed ai cambiamenti che essa determina nell'identità della persona colpita e nel contesto di vita più generale. La demenza rappresenta inoltre una patologia ad elevato impatto economico. In Europa si è stimato nel 2008 un assorbimento di risorse pari a 160 miliardi di euro (circa il 10% della spesa sanitaria). Ciò equivale ad un costo per persona affetta da demenza pari a 22.194 euro.

### Bibliografia di riferimento

- Ferri CP, et al. Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112-7.
- NICE/SCIE. Dementia - Supporting People with Dementia and Their Careers in Health and Social Care. London: NICE/SCIE, 2006.
- Banerjee S. The use of antipsychotic medication for people with dementia: Time for action. Department of Health, UK: 2009.
- Wimo A, et al. The economic impact of dementia in Europe in 2008-cost estimates from the Euro-code project. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; Oct 28. DOI: 10.1002/gps.2610

### Razionale

In Italia la terapia con farmaci per le demenze è vincolata alla nota 85 dell'AIFA ed al piano terapeutico. La nota AIFA 85 definisce i prescrittori (ovvero gli specialisti delle Unità di Valutazione Alzheimer), i principi attivi disponibili e le modalità d'uso dei farmaci. Successivamente il paziente, con il piano terapeutico compilato dallo specialista, potrà continuare la terapia presso il proprio MMG. Attualmente, il trattamento farmacologico della demenza si basa sull'impiego di molecole attive sul sistema colinergico, glutammatergico e sulla somministrazione di alcuni antipsicotici.



Gli inibitori reversibili dell'acetilcolinesterasi (AChE) e la memantina sono gli unici farmaci approvati in Italia per il trattamento della malattia di Alzheimer. La premessa su cui si è basata l'introduzione in commercio di questi farmaci era la dimostrazione di una loro efficacia su una quota di pazienti nel controllare il declino cognitivo e funzionale associato alla malattia di Alzheimer, a fronte di un buon profilo di tollerabilità; tuttavia, si rendono necessarie evidenze più solide a conferma di tale premessa. Inoltre, la Nota 85, pur definendo le modalità d'uso ed il regime di rimborsabilità per questi farmaci, non risponde all'eventualità di un utilizzo in pazienti con demenza vascolare, dove non sono presenti prove di efficacia di tali farmaci nel controllo del deterioramento cognitivo (**Indicatore 4.1**).

L'utilizzo degli antipsicotici risulta più complesso dal punto di vista clinico. L'aloiperidolo e il risperidone sono i due soli antipsicotici indicati nel trattamento dei sintomi neuropsichiatrici e comportamentali della demenza. L'aloiperidolo, a differenza del risperidone, non è raccomandato dalle linee guida nazionali ed internazionali per la frequente insorgenza di disturbi extrapiramidali. L'uso degli altri antipsicotici nei pazienti con demenza (quetiapina, olanzapina, aripiprazolo) è off-label.

L'AIFA, a seguito della diffusione di warning delle autorità regolatorie su questo specifico problema, ha emesso, fin dal luglio 2005, una serie di comunicati su un sistema di monitoraggio per tutti i farmaci antipsicotici prescritti in pazienti affetti da demenza. In questo rapporto viene valutato il numero di casi trattati con aloiperidolo, risperidone, quetiapina, olanzapina e aripiprazolo sul totale dei casi di demenza, documentando anche l'uso separato dell'aloiperidolo e del risperidone.

Tenendo presente la possibile sottostima determinata dalle modalità di erogazione di questi farmaci, dai dati HSD emerge nel corso del 2010 una prevalenza d'uso (sul totale dei pazienti affetti da demenza) del 3,1% per l'aloiperidolo, del 5,1% (-6,1% rispetto al 2009) per olanzapina, quetiapina ed aripiprazolo (-6,1% rispetto al 2009), dello 0,6% per il risperidone (-14,3% rispetto al 2009). Si osserva per l'aloiperidolo un aumento correlato all'età dei pazienti trattati (da 0,9% nella fascia di età 46-65 anni fino al 4% negli ultra 75enni). Un trend simile si osserva per olanzapina, quetiapina ed aripiprazolo che passano dall'1,9% nella fascia di età 46-65 anni fino al 6,5% negli ultra 75enni. Non si osservano significative differenze né in relazione all'area geografica, né in relazione al genere.

Alla luce delle evidenze disponibili il profilo rischio/beneficio nei soggetti con demenza è pertanto ancora oggi oggetto di dibattito e le linee guida suggeriscono di limitare comunque il trattamento con antipsicotici, indipendentemente dalla scelta della molecola, ad un periodo non superiore alle 12 settimane (**Indicatore 4.2**).

### *Indicatori di appropriatezza*

- 4.1 Numero di casi trattati con inibitori delle AChE e memantina [**numeratore**], sul totale dei casi di demenza vascolare [**denominatore**].
- 4.2 Numero di casi trattati con antipsicotici per un periodo >84 giorni/anno (espresso in DDD) [**numeratore**], sul totale dei casi di demenza con almeno una prescrizione di antipsicotico [**denominatore**].

### Bibliografia di riferimento

- Agenzia Italiana del Farmaco. Alzheimer e inibitori delle colinesterasi: c'è qualcosa di nuovo? Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2006;13:19-25.
- Ballard C, Corbett A. Management of neuropsychiatric symptoms in people with dementia. CNS Drugs 2010;24:729-39.
- Ballard CG, et al. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer disease. Nat Rev Neurol 2009;5:245-55.
- Haupt M, et al. Mortality in elderly dementia patients treated with risperidone. J Clin Psychopharmacol 2006;26:566-70.
- Schneider LS, et al. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. JAMA 2005;294:1934-43.
- Banerjee S. The use of antipsychotic medication for people with dementia: Time for action. Department of Health, UK: 2009. [http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/documents/digitalasset/dh\\_108302.pdf](http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/documents/digitalasset/dh_108302.pdf) (ultimo accesso giugno 2011).

#### **INDICATORE 4.1: PREVALENZA D'USO (%) DI INIBITORI DELLE AChE E MEMANTINA NEI SOGGETTI AFFETTI DA DEMENZA VASCOLARE, CONFRONTO PER REGIONE, GENERE ED ETÀ: ANNO 2010.**

Nei soggetti affetti da demenza vascolare l'uso di memantina e di inibitori dell'AChE risulta pari a 6,9% con una riduzione dello 0,2% rispetto al dato del 2009. La scarsa dimensione del campione non permette di fornire dati solidi né per alcune Regioni, né tantomeno per quel che concerne gli scostamenti percentuali rispetto all'anno 2009. Tuttavia è possibile identificare nelle Regioni del Centro quelle con la maggiore esposizione (10,9%) ed in quelle del Nord quelle con l'esposizione più bassa (5,9%). Dove è stato possibile, è stata effettuata una stratificazione per fasce di età che mostra un trend di esposizione inverso rispetto all'aumento dell'età.

#### **INDICATORE 4.2: PERCENTUALE DI PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON ANTIPSICOTICI PER UN PERIODO SUPERIORE A 84 GIORNI/ANNO NEI SOGGETTI AFFETTI DA DEMENZA, CONFRONTO PER REGIONE, GENERE ED ETÀ: ANNO 2010.**

L'uso di antipsicotici per un periodo superiore a 84 giorni risulta pari al 17,7% dei pazienti affetti da demenza ed in trattamento con antipsicotici. Tale dato appare significativamente superiore al Sud (20%) e al Centro (19,2%) rispetto al Nord Italia dove l'esposizione è pari al 15,7%. È di particolare interesse inoltre l'analisi per età che mostra, ad eccezione dei pazienti di età  $\leq 45$  anni, anche per questo indicatore un trend inverso rispetto all'aumento dell'età; nei pazienti dementi ed esposti agli antipsicotici di età compresa tra 46 e 65 anni la percentuale di pazienti in trattamento maggiore di 84 giorni/anno è risultata pari al 41,2% rispetto al 16,1% degli ultra 75enni.



	Inibitori-AChE, memantina		Antipsicotici >84 giorni/anno	
	Demenza vascolare [N=1.177] <sup>°</sup>		Demenza [N=2.282] <sup>*°</sup>	
	%	Δ % 10-09	%	Δ % 10-09
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>				
Piemonte/Val d'Aosta	6,9	-0,1	13,8	-3,0
Lombardia	7,4	-0,3	23,8	+3,1
Liguria	9,5	-5,5	16,1	+3,3
Bolzano/Trento/Friuli V.G.	-	-	10,4	-1,6
Veneto	8,8	+4,2	14,2	-2,3
Emilia Romagna	2,3	-2,8	7,5	-1,1
<b>NORD</b>	<b>5,9</b>	<b>-0,7</b>	<b>15,7</b>	<b>+0,2</b>
Toscana	-	-	12,3	-2,2
Marche/Umbria	8,1	-1,6	24,9	+3,4
Lazio	14,9	-3,1	15,0	-5,3
<b>CENTRO</b>	<b>10,9</b>	<b>-2,1</b>	<b>19,2</b>	<b>-0,6</b>
Abruzzo/Molise	-	-	30,3	+4,9
Puglia	7,2	+2,7	20,1	-1,9
Campania	6,9	+1,9	12,1	-4,7
Basilicata/Calabria	3,2	-0,1	22,4	-1,1
Sicilia/Sardegna	4,9	-0,6	18,7	+4,4
<b>SUD E ISOLE</b>	<b>6,4</b>	<b>+0,9</b>	<b>20,0</b>	<b>+0,5</b>
<b>ANALISI PER GENERE</b>				
Maschi	6,8	-0,6	19,6	+1,2
Femmine	6,9	0,0	16,8	-0,4
<b>ANALISI PER ETÀ</b>				
≤45	-	-	-	-
46-65	-	-	41,2	+6,5
66-75	9,9	+0,9	20,3	-5,4
>75	6,3	-0,4	16,1	+1,0
<b>ITALIA</b>	<b>6,9</b>	<b>-0,2</b>	<b>17,7</b>	<b>+0,1</b>

N: si riferisce al numero di casi con specifica diagnosi rilevata nell'anno 2009 dalla popolazione del database HSD.

\* In trattamento con antipsicotici nel corso dell'anno di osservazione.

° Non sono state considerate le Regioni/fasce d'età con denominatori inferiori alle 40 unità in almeno uno dei due anni di osservazione.