

Le popolazioni complesse per comorbidità

Il caso dello scompenso cardiaco

Simona Monte¹, Rossella Mosconi², Cinzia Germinario³, Alejandro Macchia¹, Antonio D'Ettorre⁴, Vito Lepore^{4,5}, Gianni Tognoni¹, Marilena Romero¹

Nella Regione Puglia, l'Osservatorio Epidemiologico Regionale e l'area culturale SIFO si sono fatti promotori di un programma di ricerca epidemiologica sulle patologie croniche a maggior impatto sanitario. È stato considerato, nello specifico, lo scompenso cardiaco, che rappresenta un esempio classico di patologia complessa, il cui quadro clinico è aggravato dall'età avanzata e dalla presenza di patologie concomitanti, che influenzano negativamente la prognosi della malattia. La disponibilità di grandi database amministrativi (anagrafe assistiti, schede di dimissione ospedaliera, prescrizioni farmaceutiche territoriali e mortalità) e la possibilità di «farli dialogare» tra loro costituisce un'importante risorsa nella ricerca epidemiologica. Il primo step del programma pugliese ha riguardato proprio l'uso intensivo di tali database definendo percorsi di analisi e di lettura che, oltre a fornire un quadro informativo di base, permettono anche di effettuare valutazioni di esito. Nel presente lavoro vengono descritti alcuni dei percorsi sviluppati ed applicati, per l'appunto, allo scompenso cardiaco.

Parole chiave:

Database, epidemiologia, popolazioni complesse, Puglia.

Introduzione

Le ragioni per cui la situazione clinica di scompenso cardiaco è particolarmente importante, quando si parla di popolazioni complesse, sono molto evidenti e possono essere facilmente riconosciute nelle affermazioni riscontrabili nella letteratura scientifica (1-4).

Lo scompenso cardiaco è uno dei principali problemi di salute pubblica, la cui prevalenza aumenta progressivamente con l'età sia tra le donne che tra gli uomini ed è associata ad un'elevata mortalità e ad un alto tasso di ospedalizzazione (5-7).

Il quadro clinico dei pazienti scompensati è inoltre aggravato, causa anche l'età anziana, dalla presenza di patologie concomitanti che influenzano negativamente la prognosi della malattia. In questa popolazione, la stratificazione del rischio ha sempre tenuto conto quasi esclusivamente delle altre patologie cardiovascolari, senza considerare le altre comorbidità, anche se molto prevalenti come ad esempio la BPCO e la depressione. Tra l'altro l'interesse per queste ultime sta crescendo notevolmente (8-16). Diversi studi clinici hanno documentato che circa un 25% dei pazienti con Scompenso ha anche la BPCO (8-11). In soggetti con entrambe le patologie c'è una sovrapposizione dei sintomi e dei fattori di rischio, le procedure diagnostiche non sono ancora state validate e dal punto di vista terapeutico, la conseguenza della coesistenza delle due condizioni è una terapia non ottimale per entrambe le patologie (17-21).

Per quanto riguarda invece la depressione, i pochi studi disponibili riportano stime di prevalenza nei pazienti scompensati molto variabili, che vanno da 11-25% nei pazienti ambulatoriali a 35-75% in quelli ospedalieri (12-16). Inoltre, l'impatto prognostico della depressione è stato ben studiato nei pazienti con malattie coronariche e con diabete (22-23) e solo recentemente si è

¹ Centro Studi SIFO, c/o Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (Chieti).

² Coordinatore del Gruppo esperti SIFO nel cardiovascolare.

³ Professore Associato presso il Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia umana della Università di Bari e referente per L'Osservatorio Epidemiologico della Regione Puglia – OER Puglia (<http://www.oerpuglia.it/>).

⁴ Laboratorio Sistemi informatici ed epidemiologia assistenziale, Consorzio Mario Negri Sud, S.Maria Imbaro (Chieti).

⁵ Dipartimento di Neurologia Università di Bari.

cominciato ad indagare la relazione tra sintomi depressivi e scompenso (14, 24-27).

La documentazione amministrativa dei trattamenti e delle tante pratiche cui sono esposti i pazienti e, più in generale, le popolazioni costituisce un'utile fonte informativa, immediatamente accessibile e «reale», su quanti e quali sono i pazienti complessi nella quotidianità assistenziale, su come vengono gestiti e con quali risultati (28,29). Focalizzando l'attenzione su specifiche sottopopolazioni di pazienti complessi, attraverso il collegamento dei principali archivi (prescrizioni, anagrafe, SDO), è possibile ricostruirne le storie assistenziali, compreso anche il verificarsi di eventi clinici maggiori, ed effettuare una prima valutazione dell'impatto prognostico di alcune comorbilità (30-36).

Obiettivi

L'obiettivo principale di questo lavoro è quello di valutare la prevalenza e l'impatto prognostico della BPCO e della depressione in pazienti con scompenso cardiaco, ad alto rischio, per i quali cioè lo scompenso è una condizione cronica che ha richiesto un'ospedalizzazione.

Materiali e metodi

È stata effettuata un'analisi di *record-linkage* dei database, quali anagrafe, prescrizioni e ricoveri ospedalieri, relativi a 339.298 soggetti ultrasessantenni di tre ASL pugliesi (Bari 4, Brindisi 1 e Taranto 1), nel periodo 2001-2004. La tecnica che viene qui applicata, è stata testata e precedentemente descritta in modo estremamente dettagliato, sia per quanto riguarda definizioni, criteri di analisi, percorsi di validazione dei dati e di *record-linkage* (30-36).

Metodologia di analisi

Nell'anno 2002, preso come anno indice, sono stati identificati i soggetti che rispondevano a tutti i seguenti criteri:

- Età uguale o superiore a 60 anni.
- Dimissione dall'ospedale, con diagnosi primaria o secondaria di Scompenso Cardiaco: ICD-IX: 428. La data del primo ricovero nell'anno 2002 è stata considerata la data indice.
- Esposizione precedente alla data indice e comunque fino a gennaio 2001, (in base alla disponibilità dell'archivio delle prescrizioni) a farmaci specifici

per lo scompenso. Le molecole «indice» che in diverse combinazioni sono state considerate nello schema terapeutico dello scompenso sono diuretici, ACE-inibitori, digossina, spironolattone, furosemide, carvedilolo, bisoprololo; la politerapia è stata definita come la prescrizione di almeno un'altra molecola indice entro 45 giorni dalla data di prescrizione del primo farmaco.

Per ciascun paziente identificato, è stata definito il quadro di comorbilità cardiovascolare e non cardiovascolare, considerando le ospedalizzazioni e/o l'esposizione cronica a specifici trattamenti nel periodo antecedente l'ospedalizzazione indice. I criteri utilizzati per identificare i pazienti con BPCO e depressione sono riportati nel Riquadro. Le altre comorbilità, quali le malattie coronariche, la fibrillazione atriale, le malattie periferiche vascolari, l'ictus e il TIA e il cancro sono state individuate dai ricoveri ospedalieri, mentre per l'ipertensione ed il diabete è stata considerata anche l'esposizione a farmaci specificamente indicati per il trattamento di tali patologie (farmaci «traccianti»).

Riquadro - Criteri di identificazione della BPCO e della Depressione.

BPCO	
1	Prescrizione di farmaci definiti traccianti per la patologia in studio: farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie (codice ATC R03).
2	Cronicità di trattamento con i suddetti farmaci traccianti. <ul style="list-style-type: none"> • Durata del trattamento (differenza tra la prima e l'ultima prescrizione di farmaci traccianti). • Intensità dell'esposizione (numero di confezioni).
Depressione	
1.	Prescrizione di farmaci definiti traccianti per la patologia in studio (codice ATC N06): <ul style="list-style-type: none"> • Inibitori selettivi del reuptake della serotonina: <i>Fluoxetina; Paroxetina; Sertralina; Fluvoxamine; Citalopram; Escitalopram</i> • Inibitori selettivi del reuptake della norepinefrina: <i>Reboxetina</i> • Inibitori non selettivi del reuptake della norepinefrina: <i>Desipramina; Nortriptilina</i> • Inibitori non selettivi del reuptake delle monoammine: <i>Amitriptilina, Clomipramina, Imipramina, Venlafaxina</i> • Nuovi agenti ad azione mista: <i>Mirtazapina; Mianserin; Nefazodone; Trazodone.</i>
2.	Principio di « <i>intention to treat</i> »: almeno una prescrizione è sufficiente per considerare un paziente esposto ad antidepressivi.

Analisi statistica

Le caratteristiche al «baseline» dei pazienti scompensati con e senza BPCO e di quelli con e senza depressione sono state confrontate usando il chi square test e il *Wilcoxon rank test*, rispettivamente per le variabili discrete e continue. Attraverso una regressione logistica multivariata, si sono valutati i fattori che influenzano la mortalità ospedaliera e i risultati sono stati espressi come *odds ratio* (OR), con un intervallo di confidenza del 95% (IC 95%).

Il follow up di ciascun paziente è stato esteso dalla data del ricovero indice fino a 360 giorni o fino al decesso o al verificarsi dei seguenti eventi compositi: morte, infarto o ictus non fatale, riospedalizzazione per scompenso; morte, riospedalizzazione per qualsiasi causa, riospedalizzazione per Scompenso Cardiaco.

Per l'analisi dei predittori di mortalità durante il follow up è stato utilizzato un modello Cox di regressione, aggiustato solo per età e sesso (analisi univariata). Le variabili che sono risultate significative in questa analisi sono state inserite nel modello Cox multivariato per la valutazione dell'effetto della BPCO e della depressione sulla mortalità e sugli eventi clinici maggiori considerati. I risultati di queste analisi sono stati espressi come *hazard ratio* (HR), con un intervallo di confidenza del 95% (IC 95%).

Tutte le analisi sono state effettuate usando SPSS 10.0 e SAS 9.1.

Risultati

Nell'anno 2002, 2.089 pazienti sono stati dimessi dall'ospedale con una diagnosi di scompenso cardiaco. L'età media dei pazienti è $77,9 \pm 8,2$. Il 63,7% dei soggetti ha un'età ≥ 75 anni.

Complessivamente, la popolazione è caratterizzata da un'importante presenza di comorbidità cardiovascolare e non cardiovascolare. Le più frequenti sono: ipertensione (87,1%); fibrillazione atriale (35,2%); malattie coronariche (41,9%); diabete (39,2%); ictus (5,9%); cancro (5,0%).

Pazienti con Scompenso Cardiaco e BPCO

Caratteristiche al baseline

Tra tutti i pazienti con scompenso, il 27% (564 soggetti) ha la BPCO come patologia concomitante. Nella Tabella I, sono riportate le caratteristiche al *baseline* delle due coorti di soggetti con e senza la malattia respiratoria.

Tabella I. - Caratteristiche al baseline dei pazienti con e senza BPCO.

Descrizione	Pazienti con Scompenso (n= 1.525)	Pazienti con Scompenso e BPCO (n=564)	p-value
Età	77,8 \pm 8,4	78,1 \pm 7,6	0,46
Sesso maschile	676 (44,3%)	370 (65,6%)	<0,001
Ipertensione	1.333 (87,4%)	487 (86,3%)	0,52
Malattie coronariche	665 (43,6%)	211 (37,4%)	0,01
Fibrillazione atriale	528 (34,6%)	207 (36,7%)	0,38
Malattie periferiche vascolari	121 (7,9%)	40 (7,1%)	0,52
Cancro	68 (4,5%)	37 (6,6%)	0,05
Ictus	95 (6,2%)	29 (5,1%)	0,35
TIA	25 (1,6%)	14 (2,5%)	0,21
Esposizione nei due anni precedenti a:			
Beta-bloccanti	461 (30,2%)	90 (16,0%)	<0,001
Ace-inibitori	1.153 (75,6%)	431 (76,4%)	0,73
Sartani	60 (3,9%)	19 (3,4%)	0,61
Diuretici	1.360 (89,2%)	538 (95,4%)	<0,001
Digossina	1094 (71,7%)	442 (78,4%)	0,002

Tra i pazienti con BPCO c'è una più alta prevalenza di maschi (65,6% *vs* 44,3%) e una percentuale minore di pazienti con malattie coronariche (37,4% *vs* 43,6%); nessuna differenza significativa tra le due popolazioni è stata osservata relativamente alle altre comorbidità.

Per quanto riguarda i trattamenti cardiovascolari, la coorte con BPCO rispetto ai soggetti senza BPCO presenta una maggiore esposizione ai diuretici (95,4% *vs* 89,2%) e alla digossina (78,4% *vs* 71,7%), ma una più bassa esposizione ai beta-bloccanti (16,0% *vs* 30,2%).

I farmaci usati per il trattamento della BPCO sono principalmente le metilxantine (80,9%), seguite dai glucocorticoidi inalatori (53,2%) e dalle combinazioni di glucocorticoidi (47,5%) (Tabella II).

Tabella II. – *Trattamenti per la BPCO.*

Farmaci	Pazienti con Scompenso e BPCO (n = 564)
Beta-stimolanti a breve durata d'azione	90 (16,0%)
Beta-stimolanti a lunga durata d'azione	136 (24,1%)
Anticolinergici	154 (27,3%)
Metilxantine	456 (80,9%)
Combinazioni di broncodilatatori	131 (23,2%)
Glucocorticoidi inalatori	300 (53,2%)
Combinazioni di glucocorticoidi	268 (47,5%)
Glucocorticoidi orali	161 (28,5%)
Glucocorticoidi parenterali	56 (9,9%)

Mortalità ospedaliera e durata della degenza

Durante l'ospedalizzazione indice, 166 soggetti muoiono in ospedale.

La mortalità ospedaliera è del 7,5% per i pazienti senza BPCO e del 9% per quelli con BPCO, corrispondente ad un incremento del rischio di morire in ospedale nei pazienti con BPCO del 15% (OR [IC95%]: 1,15 [0,80-1,64]).

La mediana della durata della degenza è di 8 giorni per i pazienti con solo scompenso e di 9 per quelli con concomitante BPCO (p=0,03).

Effetti della BPCO sulla mortalità e sugli eventi clinici maggiori

Nella popolazione complessiva, la sopravvivenza ad 1, 6 e 12 mesi è rispettivamente di: 93,1% ± 0,6%; 76,4% ± 1,0%; 71,6% ± 0,1% per un follow up medio di 293,6 ± 122,7 giorni.

L'analisi dei predittori di mortalità ha rilevato che, per ogni incremento di un anno di età il rischio di morire aumenta del 5% e che il sesso maschile e l'ictus sono associati ad un incremento nella probabilità di morte rispettivamente del 38% (da +16% a +64%) e del 39% (da +1% a +91%), mentre la presenza del cancro raddoppia questo rischio (Tabella III).

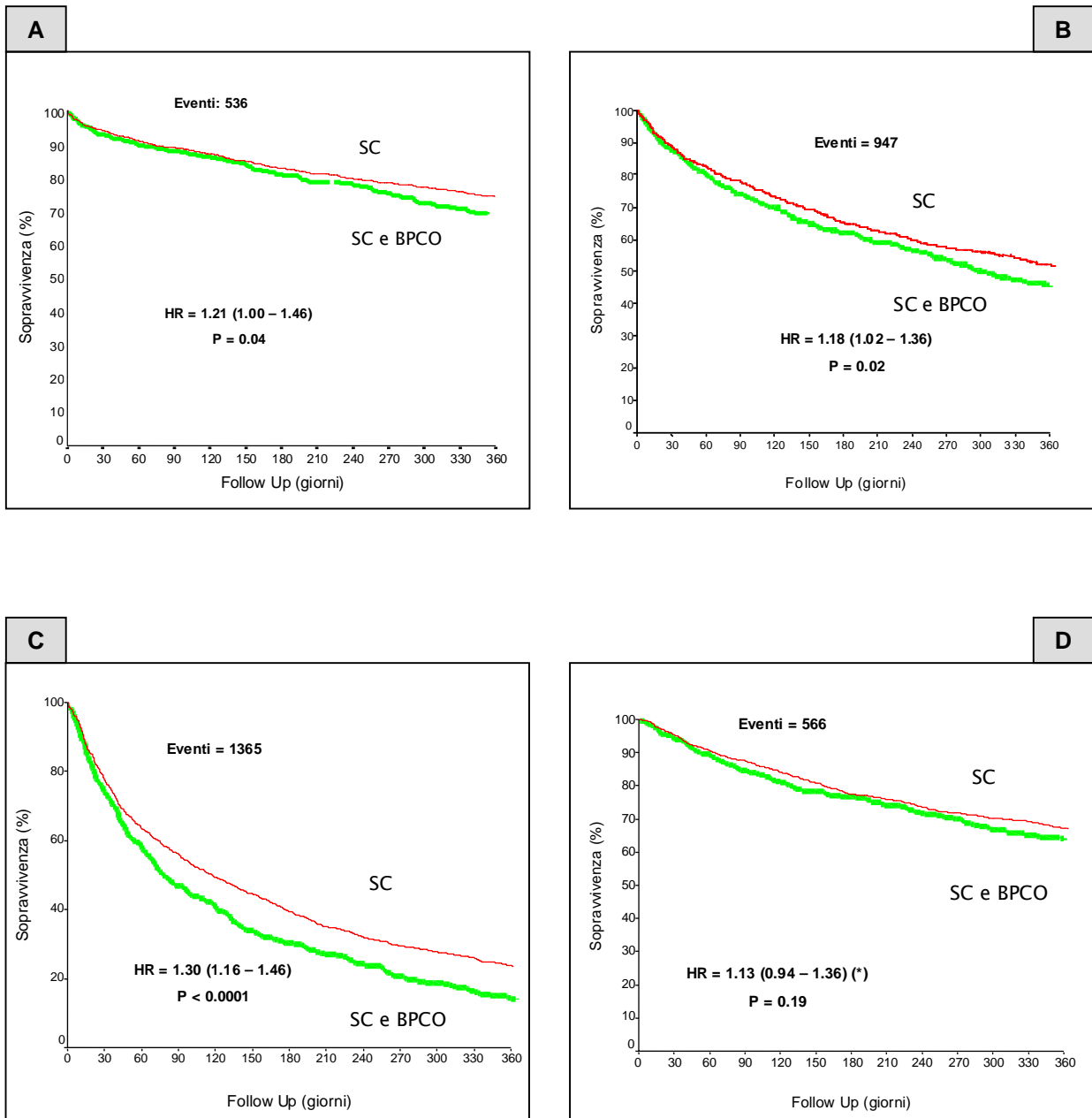
Tabella III. - *Predittori di mortalità durante il follow up (analisi univariata).*

Descrizione	HR	IC (95%)	p
Età	1,05	1,04-1,06	<0,001
Sesso maschile	1,38	1,16-1,64	<0,001
Ictus	1,39	1,01-1,91	0,04
Cancro	2,00	1,45-2,76	<0,001
BPCO	1,24	1,03-1,49	0,02

Dall'analisi multivariata risulta che, la concomitante presenza della patologia polmonare influenza negativamente la mortalità e tutti gli eventi clinici considerati.

In particolare, la mortalità dopo 12 mesi dall'ospedalizzazione indice è significativamente più alta nei soggetti con BPCO rispetto a quelli senza la malattia: +42% (da +9% a +86%) (Figura 1).

La presenza di BPCO è inoltre associata ad una probabilità di comparsa degli outcome compositi del +26% (da +1% a +58%) per quanto riguarda morte, infarto o ictus non fatale e riospedalizzazione per scompenso e del +35% (da 0% a +82%) per morte e riospedalizzazione per qualsiasi causa (Figura 1).



Legenda:

- A= mortalità totale;
- B = morte/infarto o ictus non fatale/riospedalizzazione per scompenso;
- C = morte/riospedalizzazione per qualsiasi causa;
- D = morte/riospedalizzazione per scompenso.

Figura 1. - Influenza della BPCO sulla mortalità e altri eventi clinici maggiori in pazienti con Scompenso cardiaco (SC).

Pazienti con Scoppio Cardiaco e depressione*Caratteristiche al baseline*

Tra i 2.089 pazienti con scoppio cardiaco, 107 soggetti (5,1%) sono esposti anche a farmaci antidepressivi. Le caratteristiche al *baseline* delle due coorti di soggetti con e senza la concomitante esposizione agli antidepressivi è riportata nella Tabella IV.

L'età media dei due gruppi di pazienti è di circa 78 anni. In particolare, le donne sono più frequenti tra i soggetti con scoppio e depres-

sione rispetto a quelli con solo scoppio: 63,6% vs 49,2%. Ad eccezione del diabete (38,7% vs 47,7%), TIA (1,7% vs 5,6%) e BPCO (45,3 vs 56,1%), maggiormente prevalenti nel gruppo con la concomitante presenza della depressione, nessuna differenza significativa tra le due popolazioni è emersa relativamente alle altre comorbidità e all'esposizione ai farmaci per il trattamento dello scoppio cardiaco.

I farmaci antidepressivi utilizzati sono i nuovi agenti ad azione mista (46,7%), seguiti dagli inibitori selettivi del reuptake delle monoamine (28,8%).

Tabella IV. - *Caratteristiche al baseline dei pazienti con e senza depressione.*

Descrizione	Pazienti con scoppio (n= 1.982)	Pazienti con scoppio e Depressione (n=107)	p-value
Età	78,7 ± 8,3	77,8 ± 7,4	0,31
Sesso maschile	1.007 (50,8)	39 (36,4)	0,004
Iperensione	1.725 (87,0)	95 (88,8)	0,60
Diabete	767 (38,7)	51 (47,7)	0,06
Malattie coronariche	827 (41,7)	49 (45,8)	0,41
Fibrillazione atriale	700 (35,3)	35 (32,7)	0,58
Malattie periferiche vascolari	153 (7,7)	8 (7,5)	0,93
Cancro	97 (4,9)	8 (7,5)	0,23
Ictus	114 (5,8)	10 (9,3)	0,12
TIA	33 (1,7)	6 (5,6)	0,003
BPCO	898 (45,3)	60 (56,1)	0,03
Esposizione nei due anni precedenti a:			
Beta-bloccanti	523 (26,4)	28 (26,2)	0,96
Ace-inibitori	1.498 (75,6)	86 (80,4)	0,26
Sartani	75 (3,8)	4 (3,7)	0,98
Diuretici	1.800 (90,8)	98 (91,6)	0,79
Digossina	1.450 (73,2)	86 (80,4)	0,099
Trattamento della depressione:			
Inibitori selettivi del reuptake della serotonina		19 (17,8)	-
Inibitori selettivi del reuptake della norapinefrina		11 (10,3)	-
Inibitori non selettivi del reuptake della norapinefrina		6 (5,6)	-
Inibitori non selettivi del reuptake delle monoamine		30 (28,8)	-
Nuovi agenti ad azione mista		50 (46,7)	-

Mortalità ospedaliera e durata della degenza

La mortalità ospedaliera è di 7,8% nei pazienti senza depressione e di 11,2% in quelli con depressione, che corrisponde ad un incremento del rischio di morire in ospedale per i pazienti con depressione del 45% (OR [IC 95%]: 1,45 [0,77-2,72]). La mediana della durata della degenza è di 8 giorni per entrambe le popolazioni.

Effetti della depressione sulla mortalità e sugli eventi clinici maggiori

L'esposizione a farmaci antidepressivi sembra non avere un'influenza significativa sul rischio di morte, sia nel modello di Cox univariato che multivariato (Tabella V). Si osserva invece un aumento del 35% ($p = 0,01$), nella probabilità che i pazienti siano ospedalizzati per qualsiasi causa.

Tabella V. - Effetto della depressione sulla mortalità e outcome maggiori.

Outcome	N° Eventi	Analisi Univariata			Analisi Multivariata*		
		HR	IC 95%	p-value	HR	IC 95%	p-value
Mortalità	536	1,0	0,68-1,47	0,96	0,97	0,66-1,45	0,09
Outcome 1 ¹	947	0,90	0,66-1,22	0,49	0,90	0,66-1,22	0,49
Outcome 2 ²	1.365	1,36	1,08-1,72	0,01	1,35	1,07-1,71	0,01
Outcome 3 ³	566	0,67	0,42-1,06	0,09	0,68	0,43-1,07	0,10

* = Modello di Cox aggiustato per età, sesso, ictus, cancro e BPCO

1) Outcome 1: morte/infarto o ictus non fatale/riospedalizzazione per scompenso;

2) Outcome 2: morte/riospedalizzazione per qualsiasi causa;

3) Outcome 3: morte/riospedalizzazione per SC.

Discussione

I principali risultati di quest'analisi possono essere riassunti nei seguenti punti:

1. la prevalenza della BPCO tra i soggetti scompensati delle tre ASL pugliesi considerate, è molto alta; la presenza della BPCO aumenta significativamente e indipendentemente il rischio di mortalità e di eventi clinici maggiori.
2. Il problema «depressione» presente nel 5% dei pazienti con SC è associato ad un rilevante incremento delle ospedalizzazioni per qualsiasi causa; non sembra invece influenzare significativamente la mortalità totale dei pazienti.
3. La disponibilità dei database amministrativi rappresenta un'importante risorsa per la conoscenza e la ricerca epidemiologica; la possibilità di esaminare contesti locali, come quelli pugliesi qui descritti, è inoltre fondamentale perché può costituire realmente uno strumento per pianificare, ottimizzare l'assistenza.

Circa un quarto della popolazione anziana ultrasettantacinquenne con scompenso cardiaco è stata

trattata con farmaci per la BPCO e questa stima coincide con i risultati ottenuti dalle più recenti analisi epidemiologiche (37-39).

Nonostante l'incertezza diagnostica renda difficile la misura reale del *burden* della BPCO, sembra che la prevalenza di questa patologia nella popolazione generale sia tra il 4% e il 10% (37-38) ed aumenta con l'età, passando dal 20,7% nella classe 65-74 anni al 22,9% nei soggetti con età maggiore di 75 anni (39). Questo risultato suggerisce che bisogna porre grande attenzione alla coesistenza delle due patologie sia per la difficoltà diagnostica e la complessa stratificazione prognostica sia per le implicazioni terapeutiche (40).

Un dato recente che sottolinea la problematicità legata alla presenza delle due condizioni è lo studio condotto da *Kjoller et al.* in cui risulta che la BPCO sia un fattore predittivo di mortalità a lungo termine in soggetti con infarto del miocardio, ma al tempo stesso è un'importante causa di confondimento per la diagnosi di scompenso cardiaco (41).

Nel nostro studio questo problema è superato dal fatto che si è partiti dalla diagnosi di scompenso.

Tutti i pazienti analizzati hanno lo scompenso e la presenza della BPCO ha aumentato significativamente il *burden of care* e la mortalità totale ad un anno, come è già documentato in altri studi (42).

Uno scenario diverso dal precedente è quello relativo all'esposizione a farmaci antidepressivi tra i pazienti con scompenso cardiaco. Il primo dato che si può ricavare dalla nostra analisi è che la stima di prevalenza non corrisponde a quella disponibile in letteratura (12-16). Una percentuale del 5% di trattati con farmaci antidepressivi tra i pazienti scompensati è nettamente inferiore all'11-25% dei pazienti ambulatoriali o al 35-75% di quelli ospedalieri riportata da *Freedland KE et al* (14).

Una spiegazione per la differenza osservata tra i risultati del nostro studio e quelli riportati da altri potrebbe essere il fatto che, mentre nella maggior parte degli studi la presenza dei sintomi depressivi è stata valutata attraverso la somministrazione ai pazienti scompensati di un questionario, GDS (*Geriatric Depression Scale*) o CIDI (*Composite International Diagnostic Interview*) (14, 15), nella nostra indagine, l'identificazione dei soggetti «depressivi» si è basata esclusivamente sulle prescrizioni di farmaci antidepressivi. Questo vuol dire che la popolazione da noi studiata corrisponde al sottogruppo dei pazienti che sono effettivamente riconosciuti dal medico e trattati con farmaci antidepressivi. In tali pazienti l'assunzione di farmaci antidepressivi non ha un impatto prognostico significativo sulla mortalità totale, ma influenza negativamente il rischio di ospedalizzazioni per qualsiasi causa. Gli studi con cui confrontare questi risultati sono pochi.

Un'analisi, condotta su 391 pazienti ospedalizzati con scompenso, ha dimostrato l'esistenza di una forte associazione tra il livello dei sintomi depressivi al baseline e il declino funzionale dei pazienti nel follow-up (26). In questo senso può essere letto anche il risultato del nostro studio che associa l'esposizione a farmaci antidepressivi con un aumento dei ricoveri per qualsiasi causa. Situazione a cui può contribuire anche una influenza negativa della depressione alla aderenza ai trattamenti determinando quindi un minore controllo delle altre patologie di cui il paziente soffre (43, 44).

Il presente lavoro, come specificato anche nella premessa, illustra un modello di uso a fini epidemiologici dei database amministrativi.

Attraverso la lettura «intelligente» ed originale di queste fonti di dati, create per scopi sostanzialmente amministrativi e gestionali, è stato possibile fornire un profilo quali-quantitativo del problema scompenso cardiaco, preso come modello di complessità, su cui porre specifica attenzione sia in termini diagnostici che terapeutico-assistenziali. I risultati ottenuti dimostrano che la popolazione scompensata, già anziana, è gravata da un quadro di comorbilità che se non adeguatamente gestito può comportare un peggioramento prognostico importante con conseguente aumento del carico assistenziale. Per concludere, quindi un ri-orientamento sistematico ed un uso secondo una logica epidemiologica dei tanti archivi amministrativi può essere visto come uno dei modi più fruttuosi per dare basi concrete a due linee di sviluppo della sanità, che sono la ricerca sulla trasferibilità delle evidenze nella pratica clinica ed epidemiologica e la «*clinical governance*».

A questa considerazione conclusiva sul valore dei database in sanità se ne aggiunge un'altra relativa all'importanza di approcciare in maniera multidisciplinare lo studio dei problemi.

Quando nel 2001 l'Area Cardiovascolare della SIFO, in collaborazione con l'Osservatorio Epidemiologico della Regione Puglia, il Laboratorio di Epidemiologia Assistenziale e di Farmacoepidemiologia del Consorzio Mario Negri Sud ed il Centro studi SIFO, ha elaborato la proposta del Progetto di Studio «Epidemiologia dello Scompenso in Puglia – Uso e lettura dei dati epidemiologici, nella Regione Puglia», era tutta da giocare la partita di un monitoraggio dei consumi farmaceutici in grado di spostare l'attenzione dai traccianti farmacologici alle variabili clinico-assistenziali di pazienti/popolazioni. Pur essendoci in Regione, infatti, una grande disponibilità di archivi di prescrizioni farmaceutiche contenuti nei database SVIM, non era stato ancora avviato alcun progetto di lettura epidemiologica e «crociata» dei diversi archivi (es. SDO, schede di morte, visite specialistiche) per ricostruire le storie assistenziali dei pazienti ed avviare un percorso di conoscenza della variabilità diagnostico-terapeutica e dei diversi gradi di discontinuità in una logica complessiva di verifica dell'appropriatezza.

Raccogliendo la sfida di affermare il ruolo della SIFO, quale Società Scientifica interessata a sviluppare iniziative multidisciplinari in grado di produrre

conoscenze originali su problematiche cliniche rilevanti, l'Area SIFO Cardiovascolare ha avviato un delicato cammino in cui sperimentare anche in Puglia la propria capacità di elaborare-proporre modelli di analisi degli archivi amministrativi al fine di ottenere-fornire informazioni utili e pertinenti alle esigenze di conoscenze degli operatori sanitari e, al tempo stesso, dei programmatori dell'assistenza.

Ringraziamenti

Si ringrazia la SVIM Service per la gentile concessione dei dati.

Key words:

Database, epidemiology, populations, comorbidity, Puglia.

Abstract

Patients with multiple comorbidities. The heart failure model. The broader availability of administrative databases, characterized by increasing data reliability, related to the various steps of the healthcare process, has become an important resource for epidemiological research within the National Health System and the local setting, such as specific areas of the Region of Puglia, in Southern Italy. The aim of this study is to investigate the prevalence and the prognostic impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and depression in patients hospitalized with chronic heart failure (CHF). We carried out a record-linkage analysis of hospital discharge data with administrative healthcare datasets including drug prescription and death certificates covering the population of three Local Health Authorities (LHAs) 339,298 subjects aged ≥ 60 years. Between January 1st and December 31st 2002, we identified a consecutive patients with heart failure, defined as the presence of the following characteristics. 1) age ≥ 60 years; 2) hospital discharge (index date) with a primary or secondary diagnosis of CHF (ICD code 428); 3) chronic exposure to treatments for CHF in the period preceding the index hospitalisation. Follow-up for each patient was extended from the index date to day 360 or until the occurrence of major clinical events. The study populations included 2089 patients with a mean age of 77.9 ± 8.2 years, (of when 63.7% aged > 75 years). Up to 27% of the patients cohort had concomitant COPD and 5.1% was exposed to antidepressant drugs. In a multivariable analysis, COPD appeared as an independent short-term prognostic indicator of mortality and cardiovascular comorbidity, while depression was associated with an increased likelihood of re(ho)spitalization for any cause, but not a higher mortality.

Bibliografia

1. de Giuli F, Khaw KT, Cowie MR, Sutton GC, Ferrari R, Poole-Wilson PA. Incidence and outcome of persons with a clinical diagnosis of heart failure in a general practice population of 696,884 in the United Kingdom. *Eur J Heart Fail* 2005; 3: 295-302.
2. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1436-42.
3. Lee WC, Chavez YE, Baker T, Luce BR. Economic burden of heart failure: a summary of recent literature. *Heart Lung* 2004; 33: 362-71.
4. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-504.
5. McMurray J, Stewart S. Epidemiology, aetiology and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83: 596-602.
6. A. Mosterd, A.W. Hoes, M.C. de Bruyne, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. *Eur Heart J* 1999; 20: 447-55.
7. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients ≥ 65 of age. *Cardiovascular Health Study. Am J Cardiol* 2001; 87: 419-23.
8. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada Cardiovascular Disease in COPD Patients. *Ann Epidemiol* 2006; 16: 63-70.
9. Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005; 331: 1379.
10. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 1887-94.
11. Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Grobbee DE, Hoes AW. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 706-11.
12. Havranek EP, Ware M, Lowes BD. Prevalence of depression in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 84: 348-50.
13. Skotzko C, Krichen C, Zietowski G, et al. Depression is common and precludes accurate assessment of functional status in elderly patients with congestive heart failure. *J Cardiac Fail* 2000; 6: 300-5.
14. Freedland KE, Rich MW, Skala JA, Carney RM, Davila-Roman VG, Jaffe AS. Prevalence of depression in hospitalized patients with congestive heart failure. *Psychosom Med* 2003; 65: 119-28.
15. Turvey CL, Schultz K, Arndt S, Wallace RB, Herzog R. Prevalence and correlates of depressive symptoms in a community sample of people suffering from heart failure. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 2003-8.

16. Joynt KE, Whellan DJ, O'Connor CM. Why is depression bad for the failing heart? A review of the mechanistic connection between depression and heart failure. *J Cardiac Fail* 2004; 10: 258-71.
17. Eichhorn EJ. Prognosis determination in heart failure. *Am J Med* 2001; 110 (7A): 14S-36S.
18. Brophy JM, Dagenais GR, McSherry F, Williford W, Yusuf S. A multivariate model for predicting mortality in patients with heart failure and systolic dysfunction. *Am J Med* 2004; 116: 300-4.
19. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 65-75.
20. Sirak TE, Jelic S, Le Jemtel TH. Therapeutic Update: Non-Selective beta- and alpha-adrenergic blockade in patients with coexistent chronic obstructive-pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 497-502.
21. Salpeter SR, Ormiston, Salpeter EE. Cardiovascular effects of β -agonists in patients with asthma and COPD: A meta-analysis. *Chest* 2004; 125: 2309-21.
22. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction [published correction appears in *Circulation*. 1998; 97: 708]. *Circulation* 1995; 91: 999-1005.
23. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and diabetes. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3278-85.
24. Jiang W, Alexander J, Christopher E, et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1849-56.
25. Koenig HG. Depression in hospitalized older patients with congestive heart failure. *Gen Hosp Psychiatry* 1998; 20: 29-43.
26. Vaccarino V, Kasl SV, Abramson J, Krumholz HM. Depressive symptoms and risk of functional decline and death in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 199-205.
27. Faris R, Purcell H, Henein MY, Coats AJ. Clinical depression is common and significantly associated with reduced survival in patients with non-ischaemic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 541-51.
28. Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol* 2005; 58: 323-37.
29. Ayanian JZ. Using administrative data to assess health care outcomes. *Eur Heart J* 1999; 20: 1689-91.
30. Monesi L, Rosso Fernandez C, D'Ettorre A, et al. I database amministrativi come fonti di ricerca epidemiologica: il percorso clinico-assistenziale del diabete mellito. *Giorn Ital Farm Clin* 2002; 16: 158-64.
31. Scurti V, Paire M, Cagliero E, et al. L'uso dei database amministrativi per attuare un progetto di farmacovigilanza: il modello Coxib. *Giorn Ital Farm Clin* 2002; 16: 133-7.
32. Monte S, Fanizza C, Romero M, Rossi E, De Rosa M, Tognoni G. Administrative databases as a basic tool for the epidemiology of cardiovascular diseases. *G Ital Cardiol* 2006; 3: 206-16.
33. Lepore V, D'Ettorre A, Valerio M, et al. Dalla farmaco-epidemiologia all'epidemiologia dell'assistenza. *Giorn Ital Farm Clin* 2002; 16: 102-7.
34. Scurti V, Fanizza C, Panza MT, et al. Modello di analisi di database amministrativi per identificare la cronicità: il caso dei FANS e delle patologie osteoartrosiche. *Giorn Ital Farm Clin* 2005; 19: 4-14.
35. Anecchino C, Fanizza C, Romero M. Lo studio della BPCO come modello di analisi dei database amministrativi. *Giorn Ital Farm Clin* 2005; 19: 70-6.
36. Monte S, Macchia A, Pellegrini F, et al. Antithrombotic treatment is strongly underused despite reducing overall mortality among high-risk elderly patients hospitalized with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27: 2217-23.
37. Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest* 2003; 123: 1684-92.
38. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Surveillance – United States, 1971–2000. *Respir Care* 2002; 47: 1148-9.
39. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease: the SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959-67.
40. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 171-80.
41. Kjoller E, Kober L, Iversen K, Torp-Pedersen C; Trace Study Group. Importance of chronic obstructive pulmonary disease for prognosis and diagnosis of congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 71-7.
42. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003; 290: 2581-7.
43. Di Matteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2101-7.
44. Ziegelstein RC, Fauerbach JA, Stevens SS, Romanelli J, Richter DP, Bush DE. Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1818-23.

Medicinali equivalenti vs medicinali di riferimento: un confronto sul piano clinico

I medicinali generici o medicinali equivalenti* (ME) costituiscono ormai anche in Italia una quota consistente del mercato farmaceutico¹. Questo risultato può essere attribuito in buona parte alle politiche adottate a livello nazionale e regionale ma senza dubbio riflette anche la crescente fiducia con la quale i medici e i pazienti ricorrono ai ME. I dati relativi all'uso degli equivalenti dimostrano, altresì, che le perplessità con cui sono stati inizialmente accolti sono state in gran parte superate. A ciò ha contribuito una più vasta circolazione di informazioni corrette ed appropriate, promossa in particolare dall'AIFA anche grazie al Bif², e la verifica "sul campo" dell'equivalenza terapeutica tra generici e medicinali di riferimento (MDR, vedere "A proposito di *Branded e unbranded*" a pagina 42).

Tuttavia, in proposito, sono emersi nel corso del tempo dubbi ed incertezze che hanno determinato una certa resistenza all'ulteriore espansione del mercato dei ME^{3,4}. Tale situazione non è ovviamente peculiare del nostro Paese e, recentemente, il JAMA ha offerto un interessante contributo alla discussione pubblicando i risultati di una ricerca che ha indagato il confronto tra ME e MDR, sul piano clinico, in ambito cardiovascolare. Questo articolo viene qui di seguito illustrato e commentato.

Contesto e motivazioni della ricerca

La spesa farmaceutica è un elemento critico della politica sanitaria essendo parte rilevante delle risorse destinate alla tutela della salute. Nei numerosi Paesi in cui le possibilità di rimborso da parte del servizio sanitario pubblico sono limitate ed il cittadino è costretto a farsi carico anche dei farmaci destinati alla cura di patologie gravi, questo fattore concorre a determinare gli esiti sfavorevoli delle malattie riducendo la possibilità di accesso o l'aderenza a molti importanti trattamenti farmacologici. La voce principale della spesa farmaceutica è rappresentata dai MDR, ovvero i farmaci innovativi, i quali, dopo essere stati autorizzati, godono di un periodo di commercializzazione in regime di esclusività durante il

Titolo: Equivalenza clinica di farmaci equivalenti e farmaci branded utilizzati nella patologia cardiovascolare.

Una rassegna sistematica e una metanalisi.

Titolo originale: *Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease.*

A systematic review and meta-analysis.

Autori: Kesselheim AS et al.

Rivista: JAMA 2008; 300: 2514-26.

quale il loro prezzo non è intaccato dai meccanismi della concorrenza.

Quindi, per ottenere un contenimento della spesa farmaceutica, è stata prevista e incoraggiata dalle autorità competenti la sostituzione dei MDR con i corrispondenti ME una volta che, scaduto il periodo di esclusività del MDR, molteplici soggetti possono commercializzarne la versione generica ad un prezzo sensibilmente ridotto.

Sulla base delle norme in vigore in Italia e nell'Unione Europea (UE) un ME può essere autorizzato solo quando è possibile dimostrare che, rispetto al MDR, non esistono differenze rilevanti nella quantità di principio attivo che si rende (bio)disponibile, nel tempo, al livello del sito d'azione del farmaco. Questa *bioequivalenza* si dimostra sperimentalmente per mezzo di uno studio condotto su volontari sani, nel corso del quale specifici parametri farmacocinetici sono esaminati secondo le modalità e i criteri previsti dalle pertinenti linee guida europee⁵.

Nonostante ciò, alcuni medici e pazienti hanno manifestato preoccupazione per la possibilità che MDR e ME possano essere, invece, non equivalenti riguardo al loro effetto terapeutico^{6,7}. Questo è stato riferito, in particolare, ai medicinali con un indice terapeutico stretto (MITS); quelli, cioè, nei quali la dose efficace e la dose tossica sono separate solo da una piccola differenza nella concentrazione plasmatica del farmaco. Alcuni produttori di MDR, a loro volta, hanno suggerito che i

*Come sono stati definiti dalla legge 149/2005.

ME possano essere meno efficaci e sicuri dei corrispondenti MDR ed una certa aneddotica, comparsa sulla stampa non specializzata, ha insinuato dubbi in tal senso⁸.

Tenuto conto di queste premesse**, un gruppo di ricercatori della *Harvard Medical School* di Boston ha condotto una ricerca sui dati relativi al confronto degli effetti clinici dei ME rispetto ai MDR. L'attenzione è stata focalizzata sui farmaci cardiovascolari che, anche negli Stati Uniti, rappresentano la prima classe in termini di spesa per i pazienti non ospedalizzati. Gli autori hanno sistematicamente esaminato gli studi pubblicati dal 1984 al 2008 confrontando le caratteristiche cliniche di ME e MDR ed aggregando i risultati disponibili. Inoltre, per verificare quale fosse contemporaneamente l'atteggiamento degli esperti riguardo alla *sostituibilità*, sono stati passati in rassegna anche gli editoriali pubblicati nello stesso periodo.

Metodi

La ricerca è stata condotta servendosi di tre chiavi di ricerca principali: termini legati al tipo di studio, al tipo di prodotto e all'ambito cardiovascolare. Sono stati inclusi gli studi di confronto tra MDR e ME che avessero compreso nella valutazione comparativa almeno un parametro clinico di efficacia o sicurezza e che fossero disegnati come studi clinici controllati e randomizzati (*randomized controlled trials*, RCT) o come studi osservazionali (SO); la qualità di RCT e SO è stata quindi classificata, rispettivamente, secondo le scale "Jadad" e "Newcastle-Ottawa"^{9,10}.

Per eseguire la metanalisi degli studi sono stati identificati gli RCT nei quali le medie e le deviazioni standard degli esiti clinici erano riportate o potevano essere derivate dai risultati; per ciascuno studio è stata calcolata la D di Cohen per la dimensione dell'effetto con un intervallo di confidenza al 95% (IC 95%); la dimensione dell'effetto è stata considerata molto piccola se inferiore a 0,2, piccola se compresa tra 0,2 e 0,5, media se compresa tra 0,5 e 0,8 ed ampia se maggiore di 0,8; i differenti end point degli studi sono stati aggregati per ottenere la dimensione dell'effetto (con IC 95%) per ciascuna delle classi di farmaci cardiovascolari considerate e per tutti gli studi inclusi nella metanalisi.

La revisione sistematica è stata completata dall'esame degli editoriali relativi all'appropriatezza prescrittiva dei ME nel trattamento delle malattie cardiovascolari.

**Che sono state esposte riconducendo il contesto regolatorio alla realtà italiana.

Risultati

Degli 8556 articoli ottenuti dalla ricerca ne sono stati selezionati inizialmente 73 e, di questi, 47 sono stati inseriti nella metanalisi, consentendo di coprire 9 differenti classi di farmaci cardiovascolari. Circa la metà (23/47, 49%) degli studi era di bioequivalenza, ma comprendente comunque end point clinici, e più di un terzo (18/47, 38%) era condotto su giovani sani; meno della metà (21/47, 45%) degli articoli era stato pubblicato dopo il 2000 e solo 17 studi (36%) erano stati eseguiti negli USA.

Medicinali con indice terapeutico ampio (MITA). Quasi tutti gli studi relativi a MITA (31/34, 91%) erano RCT con disegno crossover. Le classi di farmaci cardiovascolari interessate erano 7, anche se più di tre quarti dei casi (27/34, 79%) riguardava beta-bloccanti, diuretici o calcio-antagonisti.

In 9 articoli erano stati posti a confronto gli esiti clinici del trattamento con beta-bloccanti generici (metoprololo, atenololo, carvedilolo e propranololo) rispetto al corrispondente MDR. Nessuno studio aveva evidenziato differenze negli esiti clinici ad eccezione di uno studio retrospettivo di coorte, condotto su pazienti trattati con propranololo, nei quali gli effetti indesiderati auto-registrati dai pazienti erano più frequenti nel gruppo ME. Questo studio presentava comunque dei limiti importanti (mancata randomizzazione) e, inoltre, non era stato confermato da un successivo RCT che non riusciva ad evidenziare differenze cliniche, neanche riguardo all'incidenza degli effetti indesiderati.

Undici articoli riguardavano i diuretici: 10 erano relativi alla furosemide e 1 all'associazione triamterene+idrocortiazide. Nessuno degli studi aveva mostrato differenze dei parametri clinici tra generici e riferimento.

I 7 articoli che avevano considerato i calcio-antagonisti comprendevano un RCT condotto su 189 ipertesi che aveva dimostrato l'assenza di differenza tra le versioni ME e MDR della amlodipina durante un periodo di 8 settimane.

I restanti 7 studi avevano valutato: antiaggreganti (clopidogrel e acido acetilsalicilico), ACE-inibitori (enalapril), statine (simvastatina) e alfa-bloccanti (terazosina). In nessun caso erano state riportate differenze tra ME e MDR.

Medicinali con indice terapeutico stretto (MITS). Tre articoli avevano analizzato la versione generica e di riferimento dei medicinali cardiovascolari con indice terapeutico stretto. Due avevano valutato gli antiaritmici di classe I propafenone e procainamide. Quello sul propafenone aveva studiato, con un disegno pre/post,

114 soggetti con fibrillazione atriale, e in trattamento stabilizzato con il MDR da almeno 18 mesi, che erano poi transitati alla versione generica del farmaco. Questo studio aveva evidenziato l'assenza di differenze nella necessità di cure supplementari nei 18 mesi successivi allo *switch* e, inoltre, una lieve riduzione nella frequenza del ricorso ai dipartimenti di emergenza con il propafenone generico. La procainamide era stata valutata in uno studio di bioequivalenza a dosi ripetute condotto in soggetti con aritmie ventricolari che non aveva evidenziato differenze nei dati di telemetria tra i due gruppi (ME vs MDR) a confronto.

I restanti 11 articoli erano relativi al warfarin. In 6 studi controllati e randomizzati o prospettici le due versioni del farmaco mostravano un effetto sovrapponibile riguardo agli end point clinici. Gli altri 5 erano studi osservazionali retrospettivi che avevano valutato il valore dell'*international normalized ratio* (INR) e altri esiti clinici in pazienti che erano transitati dal medicinale di riferimento alla versione generica del farmaco. Tutti questi studi avevano un disegno pre/post e mostravano risultati analoghi ai precedenti, ovvero: nessuna differenza significativa riguardo agli esiti clinici, compresa l'incidenza degli eventi emorragici o tromboembolici.

Dimensione dell'effetto. I dati ottenuti da 30 studi hanno contribuito alla valutazione della dimensione

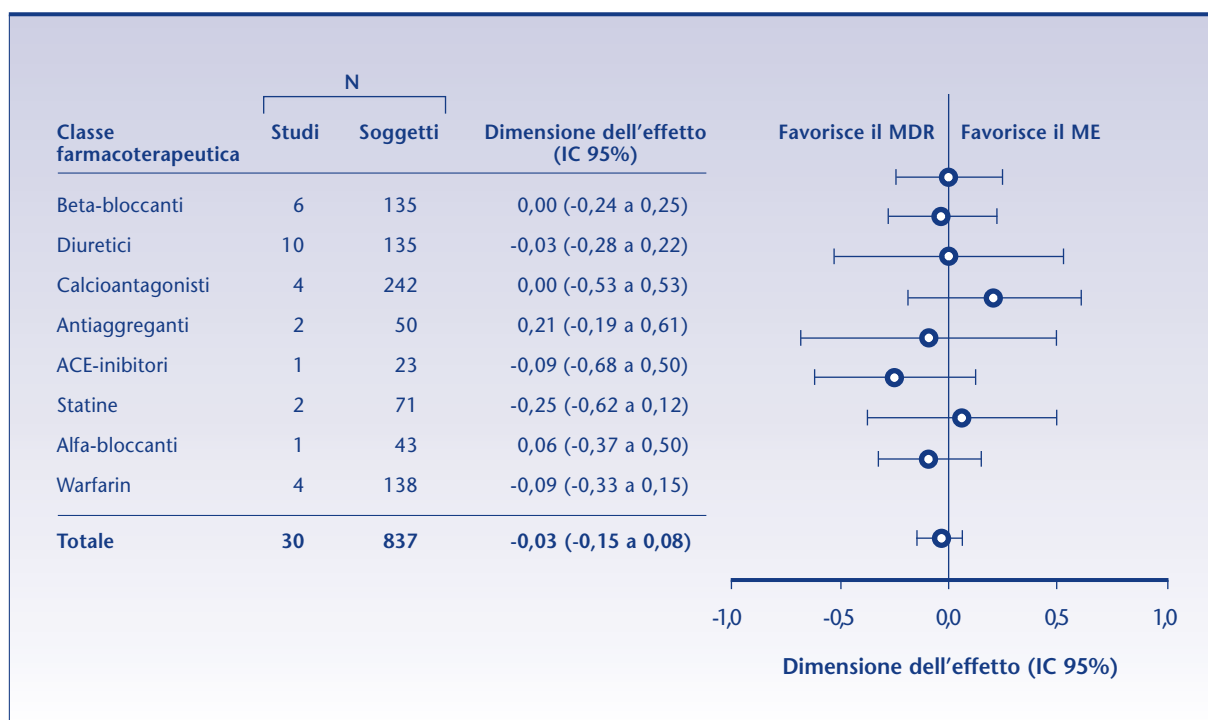
dell'effetto degli esiti. Raggruppando i dati per classe farmacoterapeutica, l'IC 95% attraversa in ogni caso lo zero e, inoltre, la dimensione dell'effetto è "molto piccola" (eccetto che per statine ed antiaggreganti per i quali è "piccola"). La dimensione dell'effetto sul totale degli 837 pazienti è stata di -0,03 (IC 95% da -0,15 a 0,08) il che indica una pressoché totale sovrapponibilità della distribuzione relativa a MDR e ME.

Questi dati suggeriscono che non vi sono evidenze a favore di una superiorità dei medicinali di riferimento rispetto ai generici per quanto attiene ai parametri clinici valutati in questi studi (figura 1).

Editoriali relativi alla sostituibilità. Sono stati individuati 43 editoriali o commenti che rispettavano i criteri di inclusione. In gran parte (19, 44%) erano stati pubblicati dal 1993 al 1999 e 14 (33%) dal 2000 al 2008. Venticinque (58%) avevano analizzato la sostituibilità dei medicinali generici cardiovascolari in generale mentre 18 (42%) erano focalizzati sui MITS.

Ventitré (53%) di questi editoriali esprimevano un giudizio negativo sulla intercambiabilità MDR-ME, mentre 12 (28%) incoraggiavano la sostituzione del medicinale di riferimento con il relativo generico; in 8 casi non venivano riportate le conclusioni riguardo all'intercambiabilità. Tra gli editoriali relativi ai MITS, 12 (67%) esprimevano un punto di vista contrario e solo 4 (22%) erano a favore della sostituibilità.

Figura 1. Metanalisi per classe farmacoterapeutica e per dati aggregati degli studi di confronto tra medicinali di riferimento (MDR) e medicinali equivalenti (ME) in ambito cardiovascolare.



Conclusioni

Secondo gli autori questa è la prima revisione completa, in ambito cardiovascolare, dei dati di confronto sul piano clinico tra ME e MDR.

Le conclusioni dei 47 studi esaminati, relativi a 8 classi farmacoterapeutiche comprendenti 2 tipi di MITS, erano a favore di una similarità tra MDR e ME riguardo a quasi tutti gli esiti clinici considerati, che comprendevano misure di segni vitali, valori di laboratorio, dati relativi alla sicurezza e parametri considerati indicativi degli esiti maggiori quali il ricorso alle strutture sanitarie, comprese quelle di emergenza.

Tra i MITA, le evidenze più solide in favore dell'equivalenza clinica sono emerse dai numerosi RCT di alta qualità condotti su pazienti cardiopatici in trattamento con beta-bloccanti, calcio antagonisti o statine.

Tra i MITS, il warfarin è stato oggetto della maggior parte delle indagini sull'equivalenza terapeutica. I 6 studi con disegno prospettico (461 pazienti) hanno dimostrato la similarità degli esiti clinici ottenuti con il MDR e con l'equivalente valutandola sulla base di diversi parametri, tra i quali la misura dell'INR, la necessità di aggiustamenti posologici e gli effetti indesiderati. Tra le revisioni retrospettive, 2 hanno rivelato una differenza transitoria dei valori dell'INR a seguito del passaggio al ME, ma senza alcuna differenza negli esiti clinici. L'unico studio che ha mostrato un diverso esito clinico, evidenziando un maggiore ricorso alle strutture sanitarie da parte dei pazienti trattati con warfarin equivalente, ha tuttavia confrontato il MDR con un equivalente che non era stato considerato equivalente dalla FDA. Valutando globalmente questi dati è possibile concludere che per il warfarin la sostituzione del MDR con un ME, la cui bioequivalenza sia stata accertata dalle autorità competenti, è da ritenere sicura; può essere utile, tuttavia, una maggiore cura, al momento dello *switch*, nel monitorare l'INR dei pazienti a più alto rischio.

Nonostante il fatto che da questi dati emergano solo minime evidenze di importanti differenze cliniche tra MDR e ME, molti editorialisti hanno tuttavia espresso una opinione contraria alla sostituibilità: 6 su 14 (43%) di quelli pubblicati tra il 2000 e il 2008. Una spiegazione della discordanza tra i dati reali e l'opinione espressa negli editoriali potrebbe individuarsi nella tendenza degli esperti ad evidenziare le preoccupazioni dei medici derivanti da esperienze personali o basate su fonti diverse dagli studi clinici. Oppure, potrebbe attribuirsi ad un punto di vista distorto dai rapporti finanziari eventualmente esistenti con i produttori del MDR, che non sempre vengono dichiarati¹¹. Infatti, solo nella metà, circa, del campione di studi esaminato (23/47,

49%), e pressoché in tutti gli editoriali e i commenti, la fonte del finanziamento non era identificata.

È da tenere presente, d'altro canto, che questa revisione e metanalisi presenta diversi limiti che riflettono quelli della letteratura esaminata. Peraltro, la scarsità di dati sugli esiti clinici correlati all'uso dei medicinali generici non è del tutto inattesa; infatti, né i produttori di ME né quelli di MDR sono probabilmente interessati a realizzare un importante investimento finanziario pluriennale per sponsorizzare una ricerca che potrebbe avere ricadute economiche negative nel caso in cui l'ipotesi auspicata risultasse non confermata.

Tuttavia, pur tenendo conto di tali limitazioni, questa revisione ha comunque identificato numerosi studi che hanno valutato le differenze degli esiti clinici tra medicinali di riferimento e medicinali generici. I risultati ottenuti suggeriscono che sia i medici che i pazienti possono ragionevolmente riporre la loro fiducia nella valutazione della bioequivalenza fatta dalla FDA; essa, infatti, si è dimostrata un'affidabile sostituto dell'equivalenza clinica per un gran numero di importanti medicinali cardiovascolari, anche in un contesto ad alto rischio qual è il MITS warfarin.

Commenti

Il principale interesse dello studio sembra individuabile nella conferma, fornita dalle evidenze cliniche, del presupposto teorico e regolatorio che sta alla base dell'autorizzazione dei ME: l'equivalenza terapeutica di due farmaci somministrati alla stessa dose e per la stessa via può essere dimostrata anche per mezzo del semplice confronto tra i dati di farmacocinetica relativi alla loro biodisponibilità (*bioequivalenza*). E, poiché i requisiti e le modalità di verifica degli studi di bioequivalenza sono sostanzialmente armonizzati tra l'Unione Europea e gli Stati Uniti ed uniformemente applicati alle varie classi farmacoterapeutiche, è ragionevole ritenere che i risultati della ricerca di Kesselheim et al. non siano da relegare alla realtà statunitense o da restringere rigidamente al solo ambito cardiovascolare^{5,12}.

Da questa ricerca, quindi, derivano conseguenze importanti per la pratica clinica, per il supporto che essa fornisce alla generale raccomandazione delle autorità sanitarie di incentivare l'uso dei ME. Così come l'analisi della discordanza tra i dati degli studi e le opinioni degli editorialisti è altresì utile per stimolare un approccio critico alla crescente mole di informazioni che raggiunge il medico. **bif**

Bibliografia

- Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Farmaci. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale gennaio-settembre 2008. www.agenziafarmaco.it/all-egati/rapporto_osmed_gen-set2008.pdf (accesso verificato il 18/02/2009).
- Agenzia Italiana del Farmaco. Workshop sui farmaci equivalenti, 27 marzo 2008. Bif 2008; 3: 97-144.
- Hutt V, Waitzinger J, Macchi F. Comparative bioavailability study of two different nimesulide-containing preparations available on the Italian market. Clin Drug Investig 2001; 21: 361-9.
- Shimatania T, Inoueb M, Kuroiwab T, et al. Acid-suppressive effects of generic omeprazole: comparison of three brands of generic omeprazole with original omeprazole. Dig Liver Dis 2006; 38: 554-9.
- EMA-CHMP. Guideline on the investigation of bioequivalence. www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198enrev1.pdf (accesso verificato il 18/02/2009).
- Banahan BF, Bonnarens JK, Bentley JP. Generic substitution of NTI drugs. Formulary 1998; 33: 1082-96.
- Gaither C, Kirking D, Ascione F, Welage L. Consumers' views on generic medications. J Am Pharm Assoc 2001; 41: 729-36.
- Saul S, Berenson A. Maker of Lipitor digs in to fight generic rival. New York Times. Nov 3, 2007: A1.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials. Control Clin Trials 1996; 17: 1-12.
- Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, et al. Evaluating non-randomised intervention studies. Health Technol Assess 2003; 7: 1-173.
- Riechelmann R, Wang L, O'Carroll A, et al. Disclosure of conflicts of interest by authors of clinical trials and editorials in oncology. J Clin Oncol 2007; 25: 4642-7.
- FDA-CDER. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations. www.fda.gov/cder/guidance/3615fnl.htm (accesso verificato il 18/02/2009).

A proposito di...

Branded e unbranded

Il "Codice dei Medicinali per Uso Umano"

nazionale e dell'Unione Europea (rispettivamente D.lgs. 219/06 e D.va 2001/83/CE) fornisce le seguenti definizioni:

- *medicinale di riferimento*: un medicinale autorizzato a norma dell'articolo 6 nel rispetto delle prescrizioni dell'articolo 8; ovvero, un medicinale che sia stato autorizzato sulla base dei risultati – delle prove farmaceutiche (chimico-fisiche, biologiche o microbiologiche), precliniche (tossicologiche e farmacologiche) e delle sperimentazioni cliniche – presentati per dimostrarne la qualità, la sicurezza e l'efficacia;
- *medicinale generico*: un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità.

Tuttavia, nella letteratura medica è frequente il ricorso ad una diversa terminologia che, enfatizzando un aspetto meramente formale (la denominazione), identifica i medicinali come *branded* e *unbranded* a seconda che essi siano

etichettati con un nome di fantasia oppure con la semplice denominazione comune del principio attivo.

Questa distinzione, in realtà, non solo non è rigorosamente esatta ma può suggerire interpretazioni errate; soprattutto per quanto attiene all'identificazione dei medicinali generici. Infatti, se è pur vero che nulla impedisce di identificare un medicinale di riferimento con la semplice denominazione comune del principio attivo, questa eventualità – per evidenti ragioni commerciali – può essere confinata al mondo delle ipotesi e, quindi, di fatto, tutti i medicinali di riferimento sono *branded*. Viceversa, una non indifferente proporzione di medicinali generici è posta in commercio con un nome di fantasia (*brand-name*) e, quindi, i medicinali generici possono essere, ed effettivamente sono, commercializzati sia come *branded* che *unbranded*.

Tutti i medicinali di riferimento sono *branded*, ma non tutti i *branded* sono medicinali di riferimento! •