

## AGGIORNAMENTI

# Monitoraggio dell'uso del farmaco drotrecogin alpha (attivato) - Xigris® nelle Terapie Intensive italiane

## Riassunto

**Introduzione.** Drotrecogin alpha (attivato) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sepsi severa o shock settico ad alto rischio di morte. Il progetto di monitoraggio dell'uso del farmaco, condotto dal GiViTI (Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva) in collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), e imposto per legge a tutte le terapie Intensive (TI) italiane utilizzatrici del farmaco, si prefiggeva di studiare le indicazioni all'uso, gli eventuali eventi avversi e l'impatto clinico sulla sepsi e sulle condizioni dei pazienti in generale.

**Materiali e metodi.** Tutti i pazienti ammessi in TI e trattati con drotrecogin alpha (attivato) sono stati considerati eleggibili. La raccolta dati è avvenuta tramite due strumenti elettronici: un modulo compilabile via Web e un software dedicato, integrato a un programma già in uso in molte TI italiane. L'accessibilità ai dati di vendita del farmaco ha consentito di identificare, e quindi di sollecitare, eventuali centri non partecipanti.

**Risultati.** Sono stati reclutati 217 pazienti da luglio 2003 a novembre 2004. Il farmaco è stato utilizzato in prevalenza per infezioni contratte prima dell'ingresso in TI, soprattutto in comunità. Nel 12,9% dei pazienti trattati si è registrato un utilizzo *off-label* del farmaco. Il trattamento è stato interrotto o sospeso nel 40,7% della casistica. L'interruzione è stata imputata a sanguinamento nel 39,1% dei casi e al decesso del paziente nel 21,8%. La mortalità dei pazienti con shock settico, trattati con drotrecogin alpha (attivato), pari a 53,5% (IC-95%: 44,9-61,9), è risultata leggermente inferiore a quella dei pazienti reclutati nell'ambito del Progetto Margherita nell'anno 2003 (60,2%; IC-95%: 57,7-62,7).

**Discussione.** Il monitoraggio dell'uso di drotrecogin alpha (attivato) nelle TI italiane ha messo in luce un utilizzo tendenzialmente circoscritto ai casi più gravi e ha consentito di individuare, fra gli aspetti suscettibili di miglioramento, la tempistica di inizio terapia, la gestione del rischio di sanguinamento e verosimilmente l'applicazione di nuove linee guida per il trattamento della sepsi.

## Abstract

**Introduction.** Drotrecogin alpha (activated), recombinant version of human Activated Protein C, is recommended for treatment of high-risk adult patients with severe sepsis (sepsis associated with organ dysfunctions). The monitoring project, run by GiViTI (Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva) in collaboration with Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), was imposed to all Italian Intensive Care Units (ICUs) employing the drug. The aim was to study indications, adverse events and effects on sepsis and on patient health.

**Materials and methods.** Data collection was carried on using two different tools: a form accessible on Web and a software dedicated to Margherita Due Program users. GiViTI used the project Sirio database to compare drug sale data with each hospital treatment reporting in order to identify possible non collaborative centres. Many countermeasures were taken to obtain a complete participation.

**Results.** 217 treatments with drotrecogin alpha (activated) were reported from July 2003 to November 2004. Drug was used mostly for infections contracted before ICU admission (89.4%), especially community acquired (50.0%). In 12.9% of treated patients, off-label use of the drug (in patients diagnosed with SIRS or sepsis) was reported. Treatment was interrupted, once or more, in 40.7% of the cases. The interruption was due to bleeding in 39.1% of cases and to death in 21.8%. Mortality of patient diagnosed with septic shock (53.5%, IC-95%: 44.9-61.9) resulted slightly lower than that reported for patients with the same conditions recruited in Margherita Project during year 2003 (60.2%; IC-95%: 57.7-62.7).

**Discussion.** The study in Italian ICUs showed correct indications for drotrecogin alpha (activated) in most cases. The drug was mostly limited to more severe cases. We identified, among possible improvements, timing of administration, bleeding risk management and the application of new guidelines for sepsis treatment.

## Introduzione

Drotrecogin alpha (attivato), Proteina C ricombinante attivata, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sepsi severa o shock settico (sepsi associata a disfunzioni d'organo acute) ad alto rischio di morte<sup>1</sup>.

Il Decreto Ministeriale del 30 maggio 2003<sup>2</sup> ha imposto, a tutte le Terapie Intensive (TI) italiane che utilizzassero drotrecogin alpha (attivato), la partecipazione al progetto di monitoraggio dell'uso del farmaco, progetto affidato al GiViTI (Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva - Istituto Mario Negri) un gruppo collaborativo di TI italiane che promuove e realizza progetti di ricerca indipendenti orientati alla valutazione e al miglioramento della qualità dell'assistenza, in collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - Ministero della Salute .

Il progetto di monitoraggio del drotrecogin alpha – progetto Xigris – si inserisce nell'ambito del più ampio progetto di ricerca Margherita; quest'ultimo è nato con il duplice obiettivo di creare uno strumento informatico per la valutazione continua della performance delle TI e di rendere possibile, grazie alla struttura modulare con cui è stato elaborato, l'integrazione della raccolta dati di base (il "CORE" della Margherita, ovvero i dati demografici e le caratteristiche cliniche dei pazienti, le principali procedure eseguite durante la degenza in TI e l'outcome alla dimissione dalla TI e dall'ospedale) con raccolte dati specifiche per progetti di ricerca centrati su argomenti diversi (i "PETALI" della Margherita).

L'obiettivo del petalo Xigris era quello di valutare l'uso del drotrecogin alpha nelle TI italiane, studiando in particolare le indicazioni all'uso, gli eventuali eventi avversi o effetti collaterali e l'impatto clinico sulla sepsi e sulle condizioni dei pazienti più in generale.

## Materiali e metodi

### Raccolta dati

Allo studio erano eleggibili tutti i pazienti trattati in TI con drotrecogin alpha (attivato). La raccolta dati è avvenuta mediante due strumenti: un modulo compilabile via Web, pubblicato sul sito del GiViTI<sup>3</sup> e accessibile previa registrazione e il "Petalò Xigris", un software annesso al programma Margherita Due, già utilizzato dai Centri aderenti al GiViTI per la raccolta dati in TI.

I due moduli raccoglievano, oltre ad alcune ca-

ratteristiche del paziente all'ammissione in TI, informazioni specifiche relative al momento dell'inizio della terapia. In particolare, venivano registrati dati sull'infezione principale (sede, acquisizione, diagnosi, terapia), sullo stato settico del paziente, secondo le definizioni dell'American College of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine<sup>4</sup> e sulle disfunzioni o insufficienze d'organo correlate (attraverso il punteggio SOFA - Sepsis-related Organ Failure Assessment<sup>5</sup>), nonché sulla gravità generale del paziente (attraverso lo score SAPS II - Simplified Acute Physiology Score II<sup>6</sup>). Il punteggio SOFA veniva registrato anche alla fine del trattamento con il farmaco, mentre l'esito del paziente veniva raccolto alla dimissione dalla TI.

Poiché il programma Margherita Due raccoglie, oltre alle suddette informazioni, molti dati aggiuntivi relativi al ricovero in TI del paziente<sup>7</sup>, è stato possibile condurre, per i pazienti registrati con tale strumento, analisi più approfondite.

### Partecipazione allo studio

L'AIFA ha fornito al Centro di Coordinamento GiViTI i dati relativi alla specialità Xigris<sup>®</sup> del database Sirio (Sistema Rapporti Informativi On-line), che raccoglie con cadenza trimestrale i dati di vendita di tutte le specialità medicinali commercializzate in Italia<sup>8</sup>. Queste informazioni sono state utilizzate al fine di identificare eventuali centri non aderenti al progetto. I dati di vendita di drotrecogin alpha (attivato) di ciascun ospedale, infatti, sono stati confrontati con le segnalazioni di trattamento pervenute al GiViTI. È stata così stilata una lista di centri che hanno inviato dati per un numero di pazienti inferiore a quelli potenzialmente trattabili con il quantitativo acquistato (sono stati segnalati i soli casi in cui la discrepanza superava i due pazienti). Alla base di quest'analisi sta l'assunzione secondo cui tutte o quasi le confezioni del farmaco vengono utilizzate in breve tempo e non vengono effettuate ingenti scorte di prodotto (assunzione giustificata dalle indicazioni cliniche del farmaco piuttosto restrittive, dal suo costo elevato e dal rapido rifornimento garantito dalla ditta). Il quantitativo medio di drotrecogin alpha (attivato), per ciascun paziente, è stato stimato pari a 100 mg. Tale stima deriva dall'osservazione secondo cui il dosaggio standard del farmaco prevede la somministrazione di circa 170 mg per un paziente di 75 kg e di circa 130 mg per una paziente di 55 kg e dall'assunzione che non tutti i trattamenti vengano portati a termine. Il calcolo dei pazienti trattabili è stato pertanto ottenuto dividendo i mg totali acquistati dall'ospedale per 100.

Ai direttori sanitari degli ospedali rientrati nella lista è stata inviata una lettera di sollecito da parte del Ministero della Salute, nel luglio 2004.

### **Analisi dei dati**

La partecipazione allo studio è stata valutata sia attraverso un'analisi delle segnalazioni nel tempo, sia valutando i diversi strumenti utilizzati. Oltre a un'accurata descrizione della casistica raccolta, le caratteristiche dei pazienti trattati con drotrecogin alpha (attivato) sono state confrontate con quelle dei pazienti ammessi in TI nel corso del 2003 dai centri iscritti al GiViTI<sup>7</sup>.

Nel software Margherita Due è raccolta la presenza della condizione di shock settico all'ammissione o durante la degenza ed è stato quindi possibile confrontare i dati dei pazienti con shock settico arruolati nello studio con quelli della casistica nazionale.

La media e la deviazione standard (DS) o la mediana e il range interquartile sono stati utilizzati come indicatori descrittivi per le variabili quantitative, mentre la proporzione è stata utilizzata per le variabili qualitative o ordinali. Laddove necessario, è stato calcolato l'intervallo di confidenza al 95% (IC-95%) delle proporzioni, attraverso la stima basata sul più appropriato test statistico.

### **Risultati**

La raccolta dati è iniziata nel mese di gennaio 2004. Complessivamente il GiViTI ha ricevuto dati relativi a 217 trattamenti con drotrecogin alpha (attivato) effettuati da luglio 2003 a novembre 2004, da 94 ospedali italiani. Sono pervenute 134 segnalazioni (62%) dal sito Web del GiViTI, 83 dal Petalo Xigris.

### **Partecipazione allo studio**

È possibile riconoscere due picchi nelle segnalazioni di casi da parte dei centri: il primo a maggio 2004 e il secondo a settembre dello stesso anno. Tali fenomeni sono da mettere in relazione ai solleciti effettuati dal GiViTI agli iscritti e all'invio della lettera del Ministero della Salute alle direzioni sanitarie degli 80 ospedali riconosciuti come non collaboranti. In particolare, quest'ultimo sollecito ha portato a un notevole aumento delle segnalazioni di trattamento, molte delle quali retrodatate.

### **Analisi dei dati**

La tabella I presenta le caratteristiche dei 217 pazienti arruolati. I pazienti trattati con drotreco-

gin alpha (attivato) risultano più giovani rispetto ai pazienti ammessi in TI, la percentuale di operati di chirurgia elettiva è inferiore così come quella dei traumi, mentre il punteggio di gravità SAPS II è sensibilmente più elevato. L'analisi descrittiva dei soli pazienti reclutati con il programma Margherita Due, per i quali è possibile disporre di informazioni aggiuntive, mostra come, rispetto alla popolazione generale dei pazienti ammessi in TI, sia molto più frequente in questa casistica l'insufficienza multipla, respiratoria-cardiovascolare-neurologica, come causa di ammissione (29% vs 10%). Inoltre, nel gruppo dei pazienti trattati, vi è una percentuale più elevata di insufficienze insorte in degenza (72% vs 16%) e di utilizzo di presidi (100% vs 81%)<sup>9</sup>.

Drotrecogin alpha (attivato) viene utilizzato in prevalenza per infezioni contratte prima dell'ingresso in TI, soprattutto in comunità. Il 21,4% di tali pazienti inizia il trattamento lo stesso giorno dell'ammissione in TI, mentre gli altri lo iniziano con un ritardo medio di 4,5 giorni (DS: 6,5; IQR: 1-5).

Degna di nota è la quota (12,9%) di pazienti trattati che non risulta né in sepsi grave, né in shock settico, ovvero che non presenta la principale indicazione all'uso del farmaco (tabella I).

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza del farmaco, nel 40,7% dei casi, ovvero in 87 pazienti, si è reso necessario effettuare una o più interruzioni della somministrazione. L'interruzione è stata imputata a un sanguinamento nel 39,1% dei casi, mentre è stata determinata dal decesso del paziente nel 21,8% dei casi, da procedura invasiva e intervento chirurgico rispettivamente nel 19,5% e 14,9%.

La tabella II mostra i principali indicatori di esito raccolti nella scheda ministeriale. Il confronto dei pazienti con shock settico arruolati nello studio (N=131) con quelli descritti nel Progetto Margherita<sup>7</sup> (N=1478) mostra una casistica molto simile, eccezion fatta per l'età media, inferiore nei pazienti trattati (55,5 vs 64,5 anni). Il gruppo dei pazienti trattati presenta una mortalità in TI di poco inferiore (53,5%, IC-95%: 44,9%-61,9%) rispetto al gruppo di controllo (60,2%, IC-95%: 57,7%-62,7%)<sup>9</sup>.

### **Discussione**

La condizione di sepsi si riferisce alla presenza di una reazione infiammatoria sistemica all'infezione. Qualora a tale risposta si aggiunga una o più insufficienze d'organo, si parla di sepsi severa o

Tabella I – Descrizione della casistica.

	Pazienti trattati con drotrecogin alpha	Rapporto Margherita anno 2003 – pop. generale
<b>Pazienti</b>	217	29.520
<b>TI</b>	94	122
<b>Età Media (DS)</b>	55,0 (18,6)	62,1 (18,8)
<b>Tipologia %</b>		
Medico	52,1	45,5
Chirurgico d'urgenza	37,8	22,7
Chirurgico d'elezione	10,1	31,8
<b>Trauma %</b>	5,5	14,6
<b>SAPS II Media (DS)</b>	49,6 (15,4) <sup>§</sup>	38,4 (18,4) <sup>°</sup>
<b>Sede infezione principale %</b>		
Tratto respiratorio	44,7	N.D.
Addome	34,6	N.D.
Cute e tessuti molli	9,2	N.D.
Catetere/sangue	7,8	N.D.
Urine	5,1	N.D.
<b>Acquisizione %</b>		
Comunità	50,0	44,1*
Ospedale	39,4	28,1*
Terapia Intensiva	10,6	43,4*
<b>Stato settico %</b>		
Infezione	8,8	49,9*
Sepsi	4,1	21,0*
Sepsi severa	26,7	10,1*
Shock settico	60,4	16,7*
<b>SOFA ad inizio trattamento Media (DS)</b>	10,8 (3,5)	N.D.

TI = terapia intensiva; SAPS = Simplified Acute Physiology Score II; SOFA = Sepsis-related Organ Failure Assessment.

<sup>§</sup> Valutato all'inizio del trattamento con Drotrecogin alpha (inizio del trattamento coincidente con l'ammissione in TI nel 19,5% dei casi).

<sup>°</sup> Valutato all'ammissione in TI.

\* Rapporto Petalo Infezioni, anno 2002 (N=2494 pazienti con infezione).

Tabella II – Indicatori di esito (N=217).

<b>SOFA a fine trattamento Media (DS)</b>		8,3 (5,4)
<b>Cambiamenti SOFA % (da inizio a fine trattamento)</b>		
Peggiorato		23,0
Invariato		11,3
Migliorato		65,7
<b>Esito TI %</b>		
Vivo		52,1
Deceduto		47,9
<b>Degenza in giorni Media (DS)</b>		
Dimessi vivi dalla TI		24,8 (21,7)
Deceduti in TI		25,9 (18,8)
		23,5 (24,5)

shock settico. Entrambe queste condizioni sono associate a elevata mortalità e vengono trattate quasi esclusivamente nei reparti di TI<sup>10</sup>. Attualmente drotrecogin alpha (attivato) rappresenta l'unico farmaco registrato in Europa per il trattamento specifico della sepsi grave e dello shock settico.

Poiché la registrazione è avvenuta sulla scorta di un unico studio randomizzato<sup>1</sup> e considerando l'elevato costo della specialità<sup>2</sup>, il Ministero della Sa-

lute ha disposto uno studio di monitoraggio dell'utilizzo del farmaco negli ospedali italiani. Il progetto di sorveglianza, limitato ai soli reparti di TI, è stato affidato al GiViTI, vasto gruppo collaborativo diffuso sul territorio nazionale e quindi in grado di sfruttare una rete di TI già esistente.

Nella realizzazione di questo studio, particolare attenzione è stata dedicata a garantire la partecipazione da parte di tutti reparti, sperimentando anche



nuove strategie di controllo, tra cui la rapida condivisione dei risultati ottenuti. In particolare, sono stati fatti molti sforzi per pubblicizzare nelle TI italiane il progetto, per accertare la partecipazione dei diversi centri, per sollecitare gli ospedali non collaboranti affinché tutti i dati dei pazienti eleggibili venissero segnalati, e infine per rendere disponibili i risultati e promuovere la loro discussione. L'esito di questo lavoro è stato certamente positivo ed è possibile riconoscere tre principali motivi di successo. In primo luogo il monitoraggio si è appoggiato su di un gruppo collaborativo di ricerca già esistente e riconosciuto sul territorio nazionale. Ciò ha fatto sì che fin dall'inizio si siano potute raggiungere molte TI con una consolidata attitudine e motivazione alla raccolta dati finalizzata alla valutazione dell'assistenza. In secondo luogo, l'azienda produttrice del farmaco ha partecipato attivamente, sensibilizzando tutte le TI nei confronti dello studio. Infine, la collaborazione con l'AIFA ha permesso al GiViTI di disporre dei dati provenienti dalla banca dati Sirio, con lo scopo di identificare i centri non collaboranti. La sollecitazione dei centri da parte del Ministero, in particolare, ha avuto l'impatto maggiore sulla partecipazione e rappresenta un modello che può essere proficuamente replicato in altri contesti. Oltre all'indubbio effetto diretto della pressione applicata dal Ministero attraverso le Direzioni Sanitarie, dai contatti avuti con i singoli centri è emerso come questa iniziativa abbia fatto cogliere il reale interesse scientifico per la problematica. Ciò ha probabilmente differenziato questo studio da altri progetti di monitoraggio di farmaci, che sono stati spesso vissuti come semplici deterrenti all'uso di farmaci costosi. Bisogna tuttavia riconoscere che la relativa ristrettezza delle indicazioni cliniche del farmaco, unita al contesto molto circoscritto del suo utilizzo, ha certamente rappresentato un elemento facilitante, che in altri contesti potrebbe non ripresentarsi.

I dati raccolti indicano l'assenza della indicazione principale all'uso del farmaco (sepsi grave o shock settico) in circa il 13% dei casi. Se è vero che non si tratta di una percentuale eccessivamente elevata, bisogna tuttavia riconoscere che si ha a che fare con un farmaco ad alto costo, che espone al rischio di eventi avversi potenzialmente seri, in particolare di tipo emorragico. Bisogna per di più osservare che la sperimentazione avviata con l'obiettivo di estendere le indicazioni ai pazienti con un profilo di gravità dell'infezione meno grave è stata interrotta anzitempo per manifesta non superiorità del trattamento. Alla luce di queste considerazioni, sembra opportuno avviare una campagna di sensibilizzazione e di formazione sul corretto uso di drotrecogin alpha (attivato).

Il dato sulla netta prevalenza di infezioni comunitarie è invece sostanzialmente atteso e ricalca la casistica dello studio randomizzato<sup>1</sup>. Non stupisce in questo contesto l'elevato numero di infezioni in cui non è stata fatta una diagnosi microbiologica, proprio per la difficoltà di isolare microrganismi in pazienti che hanno contratto l'infezione in comunità e che spesso hanno già avviato una terapia antibiotica al momento dell'ingresso in TI o in ospedale. I dati di utilizzo del farmaco possono, invece, fare emergere qualche dubbio sulla corretta tempistica dei trattamenti, proprio alla luce della quota importante di pazienti che acquisisce l'infezione prima dell'ingresso in TI (89%). Se è noto che i pazienti con infezione vengono sovente trasferiti in TI con un certo ritardo rispetto all'aggravarsi della condizione clinica, le indicazioni d'uso di drotrecogin alpha (attivato) raccomandano l'utilizzo entro 48 ore, e preferibilmente entro 24 ore, dall'insorgenza della condizione di sepsi severa o shock settico. I dubbi sul possibile avvio tardivo della terapia divengono ancor più leciti se si considera che, solo nel 22% dei pazienti con infezione contratta prima del-

## Box L'IMPORTANZA DELLA SEGNALAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE (ADR)

■ A fronte del profilo di sicurezza del drotrecogin alfa (attivato) emerso dai risultati del progetto di monitoraggio dello Xigris®, va sottolineata la scarsa segnalazione di ADR relative al farmaco in oggetto attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Infatti queste ultime, come riportato anche nella rubrica di Farmacovigilanza (vedi pag. 20), sono

rappresentate solo da 4 segnalazioni e non tengono ancora conto di quelle registrate dallo studio sullo Xigris®.

Le segnalazioni delle ADR, a maggior ragione se frequenti e di una certa gravità, così come i casi di sanguinamento verificatisi nel corso dello studio sullo Xigris®, sono di fondamentale importanza nel percorso di valuta-

zione della sicurezza di un farmaco. La mancata segnalazione di reazioni avverse tramite la Rete Nazionale di Farmacovigilanza costituisce una perdita di informazioni, necessarie a descrivere il profilo di sicurezza dei farmaci, esponendo così al rischio di delineare un quadro di utilizzo degli stessi non veritiero o incompleto.


l'ingresso in TI, l'inizio del trattamento coincide con la data di ammissione in TI.

Anche se si deve tenere conto dell'estrema criticità dei pazienti cui il farmaco è rivolto, sono risultate particolarmente numerose le interruzioni del trattamento. Tali interruzioni sono state principalmente attribuite al sanguinamento, che rappresenta il più temuto evento avverso del farmaco stesso. La frequenza di sanguinamento, infatti, è molto più elevata rispetto a quanto riportato nello studio randomizzato<sup>1</sup> (39,1% vs 3,5%). In buona parte questa differenza è spiegata dalla diversa definizione di complicità emorragica adottata nei due lavori. Nello studio randomizzato era infatti definita come "qualsiasi emorragia intracranica, qualsiasi emorragia che abbia messo il paziente a rischio di morte, qualsiasi sanguinamento giudicato serio dal medico, qualsiasi sanguinamento che abbia richiesto la trasfusione di almeno 3 sacche di sangue in almeno due giorni consecutivi", mentre nella nostra raccolta dati ci si è riferiti a tutti i sanguinamenti che hanno indotto i curanti a sospendere temporaneamente o definitivamente il trattamento. Ciò detto, la percentuale di sanguinamenti in corso di trattamento con drotrecogin alpha (attivato) rimane un dato importante, che richiederà una particolare attenzione nel proseguimento del monitoraggio dell'uso del farmaco.

La mortalità dei pazienti reclutati in questo studio è sensibilmente più elevata rispetto a quella riportata nello studio randomizzato<sup>1</sup> (47,9% in TI, rispetto al 24,7% a 28 giorni). Questo dato suggerisce in prima ipotesi un utilizzo del farmaco riservato, nella pratica clinica quotidiana, a pazienti mediamente più gravi di quelli sui quali è stato sperimentato. Ancora una volta emergono domande rilevanti, cui bisognerà cercare di rispondere con la seconda fase dello studio. In particolare si pone il problema di capire se una simile scelta risulti giustificata dal profilo di efficacia del farmaco e quindi vada in qualche modo promossa, o se si debba invece cercare di estendere l'uso del farmaco a un maggior numero di pazienti affetti da sepsi severa.

Nel tentativo di analizzare l'efficacia-nella-pratica, è stata condotta un'analisi nel sottogruppo dei pazienti con shock settico. La valutazione dell'efficacia-nella-pratica di un trattamento, a partire da uno studio osservazionale, è infatti possibile solo avendo a disposizione sia i dati dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento di interesse, sia i dati dei pazienti di controllo, ovvero quelli che, pur eleggibili al trattamento, non lo hanno ricevuto. Eleggibili al farmaco, in questo caso, sono i pazienti con sepsi severa o shock settico. Nel software Margherita Due, tuttavia, viene raccolto so-

lamente il dato sulla presenza di shock settico, all'ammissione o durante la degenza. In questi pazienti si è osservata una leggera, non statisticamente significativa, riduzione di mortalità legata alla somministrazione del farmaco. Si tratta, è bene affermarlo con chiarezza, di un dato da leggere con prudenza, dal momento che il confronto potrebbe risultare distorto da differenze nelle casistiche considerate. È tuttavia un dato interessante e certamente importante per una valutazione piena del farmaco. Proprio per questo, l'avvio nel 2005 di un nuovo progetto di sorveglianza delle infezioni nel contesto dei progetti GiViTI, in cui verrà raccolta anche la presenza di sepsi severa e la data di occorrenza, rappresenta un'occasione da sfruttare per il prosieguo di questo progetto.

Concludendo si può affermare che il monitoraggio dell'uso di drotrecogin alpha (attivato) nelle TI italiane ha messo in luce un utilizzo tendenzialmente riservato ai casi più gravi e ha consentito di individuare, fra gli aspetti suscettibili di miglioramento, la tempistica di inizio terapia, la gestione del rischio di sanguinamento e verosimilmente l'applicazione di nuove linee guida per il trattamento della sepsi<sup>10</sup>. 

*Ringraziamenti: Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva - GiViTI.*

#### Bibliografia

1. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
2. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Numero 168, Anno 144°, 22/7/2003.
3. [www.giviti.marionegri.it](http://www.giviti.marionegri.it) (ultimo accesso verificato il 07/03/2005).
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644-55.
5. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707-10.
6. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270: 2957-63.
7. Rossi C, Bertolini G. Progetto Margherita. Promuovere la ricerca e la valutazione in Terapia Intensiva. Rapporto 2003. Bergamo: Ed. Sestante, 2004.
8. Ministero della Salute. Decreto Dirigenziale 24.05.2002. G.U. n° 132 del 7.6.2002.
9. Rossi C, Bertolini G. Valutazione e monitoraggio del corretto uso di Drotrecogin alpha (attivato) - XIGRIS nelle Terapie Intensive italiane. 2004, [www.giviti.marionegri.it](http://www.giviti.marionegri.it) (ultimo accesso verificato il 07/03/2005).
10. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138-50.