

Monitoraggio dell'uso di Xigris® nelle Terapie Intensive italiane

Risultati della seconda fase di raccolta dati

Riassunto

Introduzione. Xigris® Drotrecogin alpha (attivato) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sepsi severa associata a disfunzioni d'organo acute. Il monitoraggio del farmaco, assegnato al GiViTI (Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva), impone a tutte le Terapie Intensive (TI) italiane la segnalazione dei dati di trattamento dei pazienti. Dopo i due anni di monitoraggio il GiViTI ha ritenuto opportuno modificare la scheda di raccolta dati per investigare problematiche specifiche emerse durante la prima fase dello studio.

Materiali e metodi. Nel giugno del 2005 sono stati distribuiti i due nuovi strumenti informatici per la raccolta dei dati: il 'Petalo Xigris', un software dedicato annesso al programma 'Margherita Due', ed un modulo accessibile via Web. Una nuova attenta verifica dei dati di vendita del prodotto, eseguita in collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco, ha permesso di identificare, e quindi sollecitare, i centri potenzialmente non collaboranti.

Risultati. 351 segnalazioni di trattamento provenienti da 93 differenti ospedali sono pervenute al GiViTI a partire dal 16/06/2005 sino al 22/03/2006. Parallelamente al passaggio alla nuova scheda, si è registrato un notevole aumento delle segnalazioni. Rilevante, nella casistica trattata, la percentuale di pazienti chirurgici (47,3%). Il 67,6% dei trattamenti con Xigris® è stato completato senza interruzioni rilevanti. 29 pazienti (9,0%) hanno manifestato un sanguinamento durante l'infusione, 40 pazienti sono deceduti durante il trattamento. Molto rilevante appare la quota di pazienti in cui Drotrecogin alpha (attivato) è stato utilizzato in assenza delle attuali indicazioni d'uso (40,1%). La mortalità dei pazienti in TI è stata del 47,2%.

Discussione. Il trattamento con Xigris® sembra destinato, nelle TI italiane, ad una casistica particolarmente complessa. Il confronto con i dati internazionali (ENHANCE, PROWESS) mostra una percentuale sensibilmente minore di sanguinamenti occorsi durante il trattamento ed una mortalità maggiore, dif-

ficilmente imputabile alla diversa severità dei pazienti. Questo risultato, unitamente ai molti utilizzi off-label, suggerisce un'attenta valutazione dell'efficacia nella pratica del farmaco.

Abstract

Objective. Xigris® is indicated for the treatment of adult patients with severe sepsis with multiple organ failure. According to the monitoring project, run by GiViTI (Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva), all Italian Intensive Care Units (ICUs) have to transmit data on treated patients. After two years, the case report form (CRF) was modified to investigate specific problems raised during the first period of the study.

Materials e methods. The new CRF was released in June 2006. Starting from the single hospital data on drug purchase, provided by Agenzia Italiana del Farmaco, we were able to identify possible non collaborative centers. Countermeasures were taken in order to reach a complete participation.

Results. 351 treatments with Xigris® were reported by 93 hospitals from June 2005 to March 2006. We observed an increased recruitment rate compared with the previous period. 47.3% of the patients were surgical. Treatment was completed without interruptions in 67.6% of the cases. 29 patients (9.0%) observed a bleeding during infusion and 40 patients died during treatment. Off-label use of Xigris® was reported in 40.1% of cases. Mortality in ICUs was 47.2%.

Discussion. Xigris®, in Italian ICUs, seems addressed to more severe patients. Comparison with ENHANCE and PROWESS results shows a lower percentage of bleeding during treatment and a higher mortality, hardly related to higher severity. It seems important to plan a careful analysis of Xigris® in terms of effectiveness.

Introduzione

Xigris® Drotrecogin alpha (attivato) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sepsi severa associata a disfunzioni d'organo acute¹.

L'utilizzo del farmaco è monitorato dal GiViTI (Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva – Istituto Mario Negri) in collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), secondo il Decreto Ministeriale del 30 maggio 2003². Tale Decreto impone a tutte le Terapie Intensive (TI) italiane che utilizzano il farmaco la segnalazione dei dati di trattamento dei pazienti al GiViTI tramite il 'Petalò Xigris', un software dedicato annesso al programma 'Margherita Due', o via Web, grazie ad un modulo compilabile on line (www.giviti.marionegri.it). Ad oggi sono pervenute oltre 700 segnalazioni di trattamenti con Xigris® da 138 TI differenti.

Dopo 2 anni di monitoraggio, il GiViTI ha ritenuto opportuno modificare la scheda di raccolta dati, integrando le informazioni richieste ai clinici per investigare attentamente problematiche specifiche emerse durante la prima fase dello studio³. Il presente rapporto descrive la casistica dei pazienti reclutati con la nuova scheda, segnalati da giugno 2005 a marzo 2006.

Materiali e metodi

Raccolta dati

Nel giugno del 2005 sono stati distribuiti i due nuovi strumenti informatici per la raccolta dei dati. La nuova scheda raccoglie, in aggiunta alle precedenti, informazioni relative alle eventuali chirurgie effettuate dal paziente, alla tempistica del trattamento e ai mg di farmaco consumati; permette una definizione più attenta dello stato settico del paziente, legando ogni singola disfunzione o insufficienza d'organo all'infezione, ed analizza in modo dettagliato tutti i possibili eventi avversi legati all'utilizzo del farmaco. In particolare sono state introdotte sia le informazioni utili alla classificazione di severità secondo i criteri internazionalmente riconosciuti⁴, sia l'attribuzione di nesso causale fra farmaco ed evento avverso così come giudicata dal medico di reparto. Per quanto riguarda in particolare il sanguinamento, abbiamo considerato anche l'utilizzo di almeno 3 sacche di globuli rossi trasfusi come criterio per definire l'evento serio.

Entrambi gli strumenti sono dotati di molteplici controlli di congruenza dei dati inseriti. I dati inviati sono stati rivisti dal Centro di Coordinamento GiViTI ed eventuali ulteriori problematiche sono state chiarite tramite l'invio di 'query' ai referenti dei singoli centri.

Partecipazione allo studio

Il database SIRIO (Sistema Rapporti Informativi On line) raccoglie con cadenza trimestrale i dati di vendita di tutte le specialità medicinali commercializzate in Italia⁵. Il GiViTI, ripetendo una rigorosa operazione di controllo già effettuata nel luglio del 2004³, ha sfruttato tali dati per identificare eventuali centri non aderenti al progetto, confrontando i dati di vendita degli ospedali con le segnalazioni di trattamento pervenute al GiViTI. I mg consumati dai pazienti (laddove non esplicitamente indicati) sono stati stimati in base al peso del paziente, ipotizzando una durata di somministrazione di 48 ore nei casi di trattamento interrotto. I mg consumati da ogni Centro sono stati sommati, arrotondati per eccesso (la confezione più piccola di Xigris® contiene 5 mg) e confrontati con il quantitativo totale acquistato. Discrepanze superiori a 510 mg (quantitativo medio necessario per il trattamento di 3 pazienti, compatibile con la presenza di piccole scorte in ciascun ospedale) hanno comportato la segnalazione dei centri come potenzialmente non collaboranti. Il 5 agosto 2005 i direttori generali e i responsabili delle TI di tali ospedali sono stati raggiunti da una lettera di sollecito da parte dell'AIFA.

Analisi dei dati

Un'analisi delle segnalazioni nel tempo con i due strumenti ha permesso di valutare la partecipazione allo studio identificando eventuali picchi nelle trasmissioni dei dati da parte dei centri.

La media e la deviazione standard (DS), la mediana e il range interquartile (Q1-Q3) sono stati utilizzati come indicatori descrittivi per le variabili quantitative, mentre la proporzione è stata utilizzata per le variabili qualitative o ordinali. Ove necessario, è stato calcolato il livello di significatività delle differenze osservate, attraverso il più appropriato test statistico.

Risultati

Raccolta dati

A partire dal 16/06/2005 sino al 22/03/2006 sono pervenute al GiViTi 351 segnalazioni di trattamento provenienti da 93 differenti ospedali. Di queste, 159 tramite il 'Petalò Xigris' e 192 via Web (36,7%). Molte di queste segnalazioni (40,4%) sono retrodatate, riferendosi a trattamenti effettuati negli anni 2003, 2004 e nei primi mesi del 2005.

Tabella I – Caratteristiche dei pazienti trattati.

Pazienti (N)	324		Sede infezione principale (N, %)		
TI (N)	93		Tratto respiratorio	148	45,7
Sesso (N, %)			Addome	110	34,0
Maschi	196	60,5	Catetere/sangue	29	9,0
Femmine	128	39,5	Cute o tessuti molli	28	8,6
Età (anni)			Urine	19	5,9
Media (SD)	59,4	(15,6)	SNC	11	3,4
Mediana	63		Altro	14	4,3
Q1-Q3	50,5-71		Non noto	16	4,9
Tipologia (N, %)			Acquisizione (N, %)		
Medico	171	52,8	Comunità	171	52,8
Chirurgico d'elezione	41	12,7	Ospedale	111	34,3
Chirurgico d'urgenza	112	34,5	Terapia Intensiva	42	13,0
Trauma (N, %)			Disfunzioni legate all'infezione (N, %)		
No	305	94,1	Nessuna	3	0,9
Sì	19	5,9	Singola	44	13,6
Primi 5 interventi chirurgici (N, %)			Multipla	276	85,4
Chirurgia tratto digerente	82	53,6	Dati non disponibili	1	
Altra chirurgia	12	7,8	Disfunzioni legate all'infezione (N,%)		
Cardiochirurgia valvolare	11	7,2	Cardiovascolare	253	78,3
Cardiochirurgia by-pass	8	5,2	Respiratoria	238	73,7
Chirurgia nefro/urologica	8	5,2	Renale	129	39,9
Stato settico (N, %)			Ematologica	86	26,6
Infezione	13	4,0	Metabolica	80	24,8
Sepsi severa	84	25,9	Neurologica	60	18,6
Shock settico	227	70,1	Epatica	55	17,0
			Dati non disponibili	1	
			SOFA		
			Media (SD)	11,7	(3,8)
			Mediana	12	
			Q1-Q3	9-14	
			Dati non disponibili	3	

TI = Terapia Intensiva; SOFA = Sepsis-related Organ Failure Assessment.

Considerando che la raccolta dati con il 'Petalo Xigris' permette l'inserimento dei dati in tempo reale (per contro il modulo Web richiede l'inserimento dei dati una volta avvenuta la dimissione del paziente dalla TI), 27 delle 351 schede ricevute sono ancora incomplete e non verranno considerate nella seguente analisi.

Partecipazione allo studio

L'effetto della lettera inviata dall'AIFA ai 76 centri potenzialmente non collaboranti emerge chiaramente dai dati relativi alle segnalazioni. È infatti riconoscibile un picco nelle segnalazioni in corrispondenza del mese di settembre 2005.

Nella seconda metà dell'anno 2005, parallelamente al passaggio alla nuova scheda, si è regi-

Tabella II – Trattamento con Xigris®.

Trattamento con Xigris®	N	%
Completato (96 ore) senza interruzioni rilevanti	219	67,6
Completato (96 ore) con interruzioni	26	8,0
Interrotto con meno di 96 ore di trattamento	79	24,4

Interruzione**(N = 26 – trattamento completato)**

	N	%
Sanguinamento	7	26,9
Evento avverso diverso dal sanguinamento	0	0,0
Intervento chirurgico indifferibile	8	30,8
Procedure invasive indifferibili	11	42,3

Interruzione**(N = 79 – trattamento interrotto)**

	N	%
Sanguinamento	22	27,8
Evento avverso diverso dal sanguinamento	6	7,6
Intervento chirurgico indifferibile	1	1,3
Procedure invasive indifferibili	1	1,3
Decesso	40	50,6
Paziente dimesso vivo dalla TI	5	6,3
Desistenza terapeutica	2	2,5
Diagnosi di sepsi non confermata	2	2,5

strato comunque un notevole aumento delle segnalazioni. Il numero medio di pazienti registrati al giorno è infatti passato da 0,65 (novembre 2003-giugno 2005) a 1,47 (luglio 2005-febbraio 2006).

È possibile utilizzare i dati del sistema SIRIO per stimare con precisione la rappresentatività del campione sinora reclutato rispetto alla popolazione dei pazienti effettivamente trattati in Italia. Secondo gli ultimi dati di vendita, si può calcolare che se ipotizzassimo una scorta in ciascun

ospedale utile a trattare 2 pazienti, la nostra casistica di oltre 700 pazienti corrisponderebbe all'82% di tutti i trattati. Tale percentuale scenderebbe al 73% se ipotizzassimo una scorta di 1,5 trattamenti-paziente e salirebbe al 100% con una scorta di 2,8 trattamenti.

Analisi dei dati

La tabella I presenta le caratteristiche dei 324 pazienti trattati.

La tabella II mostra gli esiti del trattamento con Xigris®. Nel 36,9% dei casi il farmaco è stato somministrato entro 24 ore dall'insorgenza della disfunzione, nel 41,3% tra 24 e 48 ore e nel 21,9% oltre le 48 ore.

Complessivamente si è osservato un sanguinamento (il principale evento avverso imputato al farmaco) in 29 pazienti (9,0%). Le principali sedi di sanguinamento sono state: intratoracico (25,9%); gastrointestinale (22,2%); cute/tessuti molli (22,2%); intracranico (11,1%).

Nel 51,7% dei casi la relazione fra sanguinamento e farmaco è stata giudicata probabile, nel 44,8% possibile. I sanguinamenti sono stati giudicati seri nel 54,2% dei casi. L'evento ha verosimilmente comportato il decesso del paziente in soli due casi (relazione con il farmaco giudicata possibile).

Da segnalare, tra gli eventi avversi diversi da sanguinamento, 5 casi di marcata e repentina piastrinopenia, privi di conseguenze degne di nota.

Le tabelle III e IV presentano le statistiche di utilizzo off-label del farmaco e i principali indicatori di esito.

Discussione

Il progetto di sorveglianza dell'utilizzo del farmaco Xigris® nelle TI italiane sta per compiere il suo terzo anno di vita. I risultati conseguiti in termini di partecipazione al progetto sono stati superiori alla maggior parte di studi analoghi di farmaco-epidemiologia.

Sforzi importanti sono stati compiuti per pubblicizzare il progetto, per condividere i risultati e per accertare e stimolare l'effettiva partecipazione di tutti gli ospedali sul territorio nazionale. La collaborazione con l'AIFA, cruciale in tal senso, continua a consentire un controllo rapido e rigoroso delle adesioni.

Un confronto con i risultati degli studi ENHANCE⁶ e PROWESS⁷ permette di evidenziare

Tabella III – Utilizzo del farmaco.

Utilizzo	N	%
Secondo indicazioni approvate	85	26,2
Off-label certo	130	40,1
Età < 18 anni	3	2,3
Stato settico: infezione	13	10,0
Insuff. legate all'infezione: nessuna, singola disfunzione, singola insuff.	44	33,3
Conta piastrinica (x 1000/mm ³) < 30	16	12,3
Tempo intercorso tra disfunzione e inizio trattamento: > 48 ore	70	53,8
Off-label border-line	109	33,6
Chirurgia effettuata lo stesso giorno del trattamento	12	11,0
Tempo intercorso tra disfunzione e inizio trattamento: 24-48 ore	102	93,6

Tabella IV – Indicatori di esito.

Decesso in TI (N, %)		
No	171	52,8
Sì	153	47,2
Durata della degenza (giorni)		
Media (SD)	27,6	(41,2)
Mediana	17	
Q1-Q3	10-31	
Dati non disponibili	1	

alcune differenze nella casistica trattata in Italia. Si nota, in particolare, una maggiore percentuale di pazienti chirurgici (47,3% vs ENHANCE: 41,0%, $p = 0,03$; PROWESS: 30,4, $p < 0,0001$). Questa categoria di pazienti è quella su cui è stata prestata maggiore attenzione da parte delle autorità regolatorie. In seguito ai risultati dello studio ADDRESS⁸ e ad alcune nuove analisi condotte sul campione di pazienti dello studio PROWESS⁷, è, infatti, emerso un eccesso di mortalità legato all'uso di Xigris[®] nei pazienti chirurgici con singola insufficienza d'organo. Ciò ha indotto da un lato la Food and Drug Administration (FDA) a modificare le indicazioni del farmaco e a produrre una relativa Dear Doctor Letter⁹ e dall'altro la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) ad aggiungere una nuova avvertenza nella scheda tecnica¹. L'impiego fre-

quente del farmaco nei pazienti chirurgici richiede pertanto un'attenta valutazione.

L'addome risulta sede dell'infezione principale nel 34,0% dei casi, contro il 24,7% ed il 20,0% rilevato dagli studi ENHANCE e PROWESS. Il punteggio SOFA dei pazienti risulta mediamente maggiore (11,7 vs 9,7 e 9,0), così come la percentuale di pazienti con disfunzioni multiple (85,4% vs 84,4 e 74,6). Per contro la percentuale di pazienti con shock settico coincide (70,1% vs PROWESS: 70,4%). Questi dati indicano che in Italia i pazienti cui viene somministrato il farmaco sono mediamente più gravi di quelli trattati negli studi pubblicati. La maggiore gravità della casistica è confermata da una quota maggiore di pazienti sottoposti a ventilazione meccanica (96,9% vs ENHANCE: 82,0%; PROWESS: 73,3%) e di pazienti trattati con farmaci vasoattivi (86,7% vs ENHANCE: 73,7%; PROWESS: 60,7%).

Il trattamento con Xigris[®] risulta completato nel 67,6% dei pazienti. La principale causa di interruzione del trattamento è il decesso, incorso nel 38,1% dei casi. Il confronto con i dati del trial PROWESS¹⁰ mostra una significativa diminuzione della percentuale di sanguinamenti occorsi durante l'infusione del farmaco (9,0% vs 18,8%, $p < 0,0001$). Al contrario, la percentuale di sanguinamenti seri risulta maggiore, sebbene non significativamente (4,0% vs ENHANCE: 3,6%, $p = 0,61$; PROWESS: 2,4%, $p = 0,12$). Una possibile interpretazione di tali dati fa riferimento alla maggiore gravità dei pazienti trattati. Una più attenta selezione dei pazienti può aver infatti contenuto il rischio di sanguinamento complessivo. Per contro,

quando un sanguinamento si presenta in questi pazienti, la sua severità risulta maggiore, proprio a causa della gravità delle condizioni sottostanti.

Molto rilevante appare la quota di pazienti in cui Xigris® è stato utilizzato in assenza delle attuali indicazioni d'uso. Le ragioni principali dell'utilizzo off-label del farmaco sono da ricercarsi nella tempistica del trattamento, nella mancanza di una disfunzione multipla d'organo e, in misura minore, nella presenza di una marcata piastrinopenia. I primi due motivi fanno riferimento a condizioni in cui l'efficacia del farmaco è ridotta o assente e quindi chiamano in causa uno spreco di risorse; il terzo motivo si riferisce invece ad un aumentato rischio di eventi avversi potenzialmente gravi. Vi è inoltre un gruppo di pazienti in cui l'indicazione al trattamento è stata definita *border-line* in quanto l'inizio della somministrazione è iniziato dopo 24 ore (ma entro 48) dalla comparsa della prima insufficienza, oppure è iniziata lo stesso giorno di un intervento chirurgico. Come è noto, infatti, la scheda tecnica raccomanda l'utilizzo del farmaco entro 24 ore dalla prima insufficienza legata al-

l'infezione e lo controindica prima di 12 ore dall'effettuazione di un intervento chirurgico. Per la loro rilevanza numerica, clinica e gestionale, sia l'utilizzo off-label sia quello *border-line* meritano un'azione formativa mirata.

Il confronto con gli studi sopra citati mostra una mortalità dei pazienti trattati significati-

vamente maggiore (47,2% vs ENHANCE: 25,3%, $p < 0,0001$; PROWESS: 24,7%, $p < 0,0001$) difficilmente imputabile *in toto* alla maggiore gravità della casistica. Sono, infatti, poste a confronto la mortalità in reparto con la mortalità a 28 giorni dei due studi, e tale differenza risulterebbe ulteriormente amplificata a 28 giorni. Questo risultato suggerisce una rivalutazione dell'efficacia nella pratica del farmaco, che può essere condotta solo avendo a disposizione un gruppo di controllo. **bif**

Bibliografia

1. EMEA. Xigris - Product information. www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/xigris/Xigris.htm (ultimo accesso verificato aprile 2006).
2. Ministero della Salute. Decreto 30/5/2003. G.U. N. 168, 22/7/2003.
3. Monitoraggio dell'uso del farmaco Drotrecogin alfa (attivato) - XIGRIS® nelle Terapie Intensive italiane. Bollettino d'informazione sui farmaci 2005; 1: 7-12.
4. EMEA. Clinical Safety Data Management: definitions and standards for expedited reporting. www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/037795en.pdf (ultimo accesso verificato aprile 2006).
5. Ministero della Salute. Decreto Dirigenziale 24/5/2002. G.U. N. 132 7/6/2002.
6. Vincent JL, Bernard GR, Beale R, et al. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment. Crit Care Med 2005; 33: 2266-77.
7. 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.
8. Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. N Engl J Med 2005; 353: 1332-41.
9. US Food and Drug Administration. 2005 Safety Alert: Xigris [drotrecogin alfa (activated)]. www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/xigris_DHCP.htm (ultimo accesso verificato gennaio 2006).
10. Dhainaut JF, Laterre PF, Janes JM, et al. Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis patients with multiple-organ dysfunction: data from the PROWESS trial. Intensive Care Med 2003; 29: 894-903.

“ Molto rilevante appare la quota di pazienti in cui Xigris® è stato utilizzato in assenza delle attuali indicazioni d'uso ”