

Elena Tragni, Manuela Casula

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

Epidemiologia, caratteristiche del paziente e consumo di risorse sanitarie per l'epatite C in Italia

EPIDEMIOLOGY, PATIENT PROFILE, AND HEALTH CARE RESOURCE USE FOR HEPATITIS C IN ITALY

Sangiorgi D, Perrone V, Buda S, et al.

Clinicoecon Outcomes Res 2017; 9: 609–616

RIASSUNTO

Introduzione

L'epatite C è una malattia infettiva causata dal virus dell'epatite C (HCV) ed è una delle principali cause globali di morte e morbilità. Attualmente per la popolazione italiana sono disponibili poche informazioni sull'epidemiologia delle infezioni da HCV. Secondo lo studio condotto dal Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC), l'Italia ha il più alto numero di soggetti HCV-positivi in Europa e il più alto tasso di mortalità da HCV e cirrosi.

Le terapie disponibili per il trattamento dell'HCV sono cambiate notevolmente negli ultimi 5 anni e hanno, inoltre, completamente cambiato il panorama della patologia. In Italia fino alla metà del 2013, interferone peghilato (peg-IFN) alfa in combinazione con ribavirina (RBV) era l'unica opzione di trattamento per l'infezione cronica da HCV. Nell'aprile del 2013 è diventata disponibile in Italia la prima generazione di farmaci antivirali ad azione diretta (DAA), ovvero due inibitori della proteasi (PI) (boceprevir e telaprevir) per la gestione dell'HCV in combinazione con peg-IFN-alfa e RBV. Più recentemente, nel 2016 in Europa, sono stati autorizzati molti nuovi farmaci DAA usati in terapie combinate per la gestione dell'HCV (come sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, ombitasvir, paritaprevir, ledipasvir); come riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), con questi farmaci sono stati ottenuti tassi di guarigione superiori al 90%.

Nonostante la forte raccomandazione per il trattamento di quasi tutti i pazienti con infezione da HCV, una grande percentuale di individui infetti rimane non diagnosticata e quindi non trattata per un lungo periodo di tempo, essendo così esposta a rischio di malattia epatica avanzata. In Italia, la gestione dell'infezione da HCV genera un onere economico considerevole per il Servizio Sanitario Nazionale (NHS). Inoltre, l'utilizzo complessivo delle risorse sanitarie associate all'HCV tende ad aumentare in corrispondenza di stati patologici avanzati (cirrosi compensata, cirrosi scompensata e carcinoma epatocellulare).

Metodi

È stato condotto uno studio retrospettivo utilizzando database amministrativi di sei ASL italiane. Per l'analisi sono stati inclusi tutti i pazienti con un record correlato all'HCV durante il periodo di arruolamento (dall'1 luglio 2009 al 31 dicembre 2014), che disponevano di almeno 6 mesi di dati disponibili precedenti al primo record correlato all'HCV. La data dell'identificazione del primo record correlato all'HCV durante il periodo di arruolamento è stata considerata come *proxy* della diagnosi e utilizzata come data indice. I pazienti sono stati seguiti dalla data indice fino a 1 anno, alla morte o all'uscita dal database. Utilizzando la coorte complessiva dei pazienti adulti con HCV come numeratore, è stata stimata la prevalenza dell'HCV tra le sei ASL. I denominatori sono stati ottenuti dall'Istituto Nazionale di Statistica (totale 1.665.682). Sono state valutate anche le caratteristiche descrittive dei pazienti e i loro pattern di trattamento, e sono stati stimati i tassi di consumo per assistenza sanitaria e i relativi costi per la gestione dell'HCV.

Risultati

Durante il periodo di arruolamento (2009-2014), sono stati identificati 7550 pazienti con una diagnosi di HCV (età media di $57,6 \pm 16,4$ anni; 57% maschi). La prevalenza stimata di HCV nella popolazione dello studio era dello 0,45% (IC 95% 0,44-0,46). La distribuzione geografica della prevalenza dell'HCV tra le tre macro aree studiate era 0,26% nel Nord Italia, 0,49% nel Centro Italia e 0,51% nel Sud Italia. La prevalenza di HCV all'arruolamento nello studio era più elevata nei maschi (0,53%; 0,51-0,55) che nelle femmine (0,38%; 0,37-0,39). I valori più elevati riguardavano gli individui di mezza età e gli anziani (0,56%; 0,54-0,58 e 0,67%; 0,65-0,70 rispettivamente nel gruppo di età 50-60 e 70+). Tra i soggetti di età compresa tra i 18-29 e i 30-49 anni, la prevalenza era rispettivamente pari allo 0,13% (0,12-0,14) e allo 0,39% (0,37-0,41). La maggior parte dei pazienti con HCV ($n=5934$, il 78,6% di tutti i pazienti inclusi) non hanno ricevuto alcun trattamento antivirale durante il follow-up. Tra i pazienti trattati ($n=1616$, il 21,4% di tutti i soggetti inclusi), 1556 pazienti sono stati trattati con peg-IFN (con o senza RBV) e 30 pazienti hanno ricevuto PI. Le prescrizioni per entrambi i trattamenti (peg-IFN o PI) hanno interessato il 2% dei pazienti trattati. La spesa annuale complessiva per la gestione dell'HCV è stata pari a € 6022,7 ($\pm 7922,6$) per paziente, di cui € 2149,0 ($\pm 5201,9$) per il trattamento farmacologico, € 2343,4 ($\pm 5626,6$) per i ricoveri ospedalieri e € 1062,1 ($\pm 1757,9$) per le prestazioni specialistiche ambulatoriali. Il costo medio annuo dell'assistenza dovuta all'epatite C è stato di € 3154,6 ($\pm 4972,0$) per paziente.

Discussione

L'analisi qui presentata ha stimato che la prevalenza dell'infezione da HCV diagnosticata tra lei sei ASL italiane negli anni 2009-2014, è stata dello 0,45/1.665.682 individui assistiti. Tale valore è sicuramente sottostimato perché questa infezione è per lo più asintomatica nella fase acuta. In questa valutazione relativa alla *real-life*, il 78,6% delle persone con infezione diagnosticata da HCV non ha ricevuto un trattamento antivirale. Una percentuale così elevata di pazienti non trattati potrebbe essere spiegata dagli eventi avversi severi attesi e dalla scarsa gestibilità delle terapie disponibili al momento dello studio, nonché dal fatto che i medici e i pazienti, al tempo dello studio, stavano aspettando l'arrivo nel mercato italiano degli antivirali di nuova generazione. Ad ogni modo, questi risultati sono coerenti con quelli di altri studi italiani trovati in letteratura fino ad ora. Un recente studio italiano retrospettivo ha rivelato che i pazienti che non hanno ricevuto trattamenti per l'HCV hanno mostrato un tasso più alto di progressione della malattia rispetto ai pazienti sottoposti ad un trattamento. I risultati della presente analisi hanno anche dimostrato che i pazienti che non hanno ricevuto alcun trattamento hanno determinato un maggior consumo di risorse sanitarie, soprattutto in termini di ospedalizzazioni. Tuttavia, il vero carico economico della malattia non è ben noto in molti Paesi, sia perché la capacità di raccolta di dati epidemiologici è limitata sia perché le fonti non riportano alcuna informazione sui costi effettivi sostenuti dai pazienti con HCV. In Italia l'impatto economico della malattia rimane elevato, nonostante la prevalenza attuale di HCV sia bassa. Studi futuri dovrebbero concentrarsi su un numero maggiore di ASL e coprire un periodo di follow-up più lungo per garantire la rappresentatività nazionale ed includere i trattamenti per l'HCV recentemente immessi nel mercato.

Gestione della politerapia: situazione corrente e prospettive future

CURRENT AND FUTURE PERSPECTIVES ON THE MANAGEMENT OF POLYPHARMACY

Molokhia M, Majeed A

BMC Family Practice 2017; 18:70

RIASSUNTO

Introduzione

La polifarmacia è l'uso concomitante di più farmaci da parte di un individuo. Sta diventando sempre più comune man mano che la popolazione invecchia, il numero di persone con condizioni patologiche a lungo termine aumenta e i medici subiscono una crescente pressione per seguire le linee guida basate sull'evidenza per la gestione delle malattie croniche. Non esiste una definizione standard di polifarmacia. Sebbene molti studi su questo argomento riportino semplicemente un conteggio del numero di farmaci prescritti, si tratta di una misura approssimativa. Ad esempio, la definizione di polifarmacia basata semplicemente sul numero di farmaci che un paziente sta assumendo non tiene conto dei benefici che i pazienti possono ricevere da questi medicinali. Quindi, un numero di farmaci che poteva essere considerato elevato qualche decennio fa potrebbe non essere più tale ai nostri giorni.

Rischi associati a polifarmacia

Tassi più elevati di prescrizione sono associati a tassi più alti di prescrizioni potenzialmente pericolose e di eventi avversi. Lo studio PRACTiCe ha riportato che il 30% e il 47% dei pazienti che ricevevano rispettivamente ≥ 5 o ≥ 10 farmaci avevano più probabilità di ricevere farmaci non appropriati o di non essere correttamente monitorati nel periodo di studio di 12 mesi. Dopo aver aggiustato per altri fattori, ogni ulteriore farmaco aumentava il rischio di incorrere in un errore del 16%. Il fattore maggiormente associato ad una prescrizione ad alto rischio era proprio il numero di farmaci prescritti: i pazienti con più di 10 farmaci mostravano un aumento di quasi 3 volte nelle prescrizioni ad alto rischio rispetto a quelli che assumevano 1 o 2 farmaci.

Identificazione dei pazienti con polifarmacia

Duerden e Avery (2013) hanno delineato un approccio pragmatico per classificare i pazienti con polifarmacia e identificare i pazienti "a rischio" utilizzando una combinazione delle caratteristiche del paziente e del numero di farmaci prescritti. Gli autori raccomandano di concentrarsi sui pazienti che assumono 10 o più farmaci, oppure sui pazienti che assumono 5-9 farmaci e che hanno altri fattori di rischio, come una comorbilità importante (ad esempio, diabete o artrite reumatoide), hanno avuto precedenti reazioni avverse da farmaco (ADR) o appartengono a un gruppo vulnerabile (ad esempio, persone che vivono in case di cura o con difficoltà di apprendi-

mento). Un altro studio britannico (2004) ha riportato che i tre farmaci più comunemente correlati ad ADR che determinano ricovero in ospedale erano antinfiammatori non steroidei, diuretici e warfarin.

Il rapido sviluppo, l'implementazione e l'uso di cartelle cliniche elettroniche nell'assistenza primaria semplifica enormemente il processo di individuazione dei pazienti con polifarmacia. Ciò può consentire ai medici di identificare gruppi ad alto rischio che potrebbero trarre beneficio dalla *medication review* e dal monitoraggio più attento delle prescrizioni. In futuro, il collegamento dei registri delle cure primarie con i registri delle ospedalizzazioni potrà ulteriormente migliorare questo processo, consentendo l'identificazione delle persone che hanno avuto un ricovero in acuto per una ADR o per una interazione farmacologica.

Gestione della polifarmacia in pazienti con multimorbilità

Nel 2016, il *National Institute for Health and Care Excellence* britannico ha pubblicato indicazioni sulla valutazione clinica e sulla gestione dei pazienti con multimorbilità (definita come la presenza di due o più morbidità croniche). La guida NICE raccomanda ai medici di prendere in considerazione le evidenze di probabili benefici e danni per il singolo paziente e gli *outcome* rilevanti per il paziente. Ciò potrebbe essere realizzato ad esempio attraverso l'uso di uno strumento di *screening* (come i criteri STOPP/START nelle persone anziane) per identificare problemi di sicurezza legati ai farmaci e individuare altri farmaci da cui la persona potrebbe trarre beneficio ma che attualmente non sta assumendo. Viene inoltre sottolineata l'importanza di rivedere i pazienti per monitorare gli effetti di eventuali modifiche apportate alla prescrizione, che includerebbe la necessità di valutare se sono necessarie ulteriori modifiche ai trattamenti (incluso il riavvio di una terapia). La rilevanza del processo decisionale condiviso è anche una parte fondamentale di questa guida; ciò è particolarmente importante nelle persone con fragilità o aspettativa di vita limitata che hanno meno possibilità di beneficiare degli interventi farmacologici.

Ottimizzazione dell'uso dei farmaci

Considerate le conseguenze derivanti dalla polifarmacia, il miglioramento dell'uso dei medicinali e la riduzione dei rischi derivanti da prescrizioni inappropriate o non sicure dovrebbero essere una priorità per i sistemi sanitari. Tutti i prescrittori devono considerare attentamente i potenziali costi e i benefici del trattamento prima di iniziare un farmaco ed essere consapevoli dei rischi di sovra-trattamento, interazioni farmacologiche e ADR. Fino a poco tempo fa, i sistemi sanitari e le società scientifiche professionali si concentravano sulle predisposizioni di linee guida per le singole malattie; solo attualmente si possono osservare progressi nello sviluppo di linee guida per la gestione dei pazienti con multimorbilità. Anche gli strumenti per promuovere il processo decisionale condiviso da medici e pazienti sono relativamente nuovi.

I medici prescrittori devono inoltre disporre di sistemi per monitorare le prescrizioni e rivedere regolarmente i pazienti. L'uso di cartelle cliniche elettroniche può facilitare questo monitoraggio, così come il supporto di altri gruppi professionali quali farmacisti, infermieri specializzati e assistenti medici.

Riconciliazione terapeutica

Un altro settore chiave della polifarmacia è la "riconciliazione terapeutica"; essa garantisce che quando i pazienti vengono dimessi dall'ospedale, in particolare dopo un ricovero in acuto, siano predisposti sistemi per comunicare rapidamente ai medici di medicina generale eventuali cambiamenti nei farmaci e per quali motivi questi cambiamenti hanno avuto luogo. Evidenze precedenti hanno dimostrato che i riepiloghi compilati dai medici alle dimissioni sono spesso imprecisi o privi di informazioni chiave. Questa area necessita quindi una più efficace collaborazione tra la medicina primaria e quella secondaria per sviluppare politiche di dimissione più sicure e ridurre il rischio di *medication error*. Una metanalisi sulla riconciliazione terapeutica (2016) ha mostrato che questa attività può ridurre gli accessi al pronto soccorso e i ricoveri correlati a eventi avversi da farmaci.

Un altro passo fondamentale nella riduzione dei rischi derivanti dalla polifarmacia è il miglioramento del processo di dimissione per i pazienti. Questo includerebbe:

- garantire che le modalità di dimissione siano discusse con pazienti, familiari e accompagnatori e che venga loro fornita una copia del riepilogo medico;
- coordinare in modo adeguato ospedale, servizi sanitari della comunità, medicina generale e i fornitori di servizi di assistenza sociale;
- mettere in atto un follow-up dopo la dimissione di pazienti ad alto rischio di complicanze o riammissione - di persona o per telefono - per garantire che le raccomandazioni date alla dimissione funzionino correttamente;
- eseguire la riconciliazione terapeutica, cioè il processo di verifica degli elenchi dei farmaci dei pazienti in un preciso momento di una transizione delle cure sanitarie (come il ricovero o la dimissione ospedaliera) per identificare quali farmaci sono stati aggiunti, sospesi o modificati rispetto alle liste dei farmaci pre-ammissione;
- garantire che tutti i risultati degli esami post-dimissione siano trasmessi al medico di medicina generale ed assicurare che vi siano disposizioni chiare per l'esecuzione e l'attuazione di eventuali esami proposti dopo il ricovero.

Il coinvolgimento dei pazienti

Una componente chiave per affrontare i rischi associati alla polifarmacia è garantire che il paziente sia pienamente coinvolto nella decisione di iniziare un nuovo farmaco; inoltre, monitorando l'uso dei farmaci assunti è possibile far raggiungere al paziente un'adeguata aderenza al regime terapeutico prescritto. Si dovrebbe pre-

vedere un incontro con il paziente per illustrare quali rischi e quali benefici comportano i farmaci prescritti, l'importanza di sottoporsi a una *medication review* periodica e di segnalare prontamente eventuali eventi avversi, e quali sistemi di 'promemoria' il paziente può utilizzare (scatole apposite per farmaci per assicurarsi che l'assunzione avvenga al momento e al dosaggio giusti oppure uso di polipillole che consentono ai pazienti di assumere una sola compressa invece che un numero superiore). Tuttavia dare troppe informazioni ai pazienti potrebbe causare effetti negativi: i pazienti, cioè, potrebbero essere scoraggiati dall'assumere un farmaco a causa delle preoccupazioni sui suoi effetti indesiderati. Strumenti per promuovere il processo decisionale condiviso possono aiutare a superare tali preoccupazioni e migliorare l'aderenza dei pazienti al piano di gestione terapeutica proposto, fornendo informazioni sul profilo rischio-beneficio dei farmaci in un formato che i pazienti possono comprendere più facilmente.

Un altro ambito in cui il processo decisionale condiviso può essere di aiuto è quello del *deprescribing*, che comporta la riduzione graduale programmata e controllata del dosaggio di farmaci inappropriati o la loro cessazione. Il *deprescribing* è particolarmente importante nei pazienti fragili, anziani o in pazienti con un'aspettativa di vita limitata in cui è diffuso l'uso inappropriato dei farmaci e che sono ad alto rischio di ADR, ospedalizzazione e morte. L'ottimizzazione dei farmaci in questi gruppi di pazienti può essere difficile, ma può produrre notevoli benefici, sia per i pazienti che per i sistemi sanitari. Un processo di *deprescribing* incentrato sul paziente potrebbe prevedere l'anamnesi farmacologica completa, l'identificazione di farmaci potenzialmente inappropriati, la determinazione dell'interruzione dei farmaci potenzialmente inappropriati e la pianificazione del processo di sospensione, compresi monitoraggio, supporto e documentazione.

Farmacogenomica delle reazioni avverse *off-target*

PHARMACOGENOMICS OF OFF-TARGET ADVERSE DRUG REACTIONS

Garon SL, Pavlos RK, White KD, et al.
Br J Clin Pharmacol 2017; 83:1896-1911

RIASSUNTO

Introduzione

La reazione avversa da farmaco (*adverse drug reaction*, ADR) è stata definita come una risposta non voluta ad un farmaco che si verifica a dosi standard utilizzate nel trattamento o nella prevenzione di una specifica malattia. Nel 1977, Rawlins e Thompson hanno classificato le ADR in due tipi principali: tipo A e tipo B. Le reazioni di tipo A sono comuni (>1% dei pazienti che assumono il farmaco) e hanno effetti collaterali farmacologici prevedibili che sono dose dipendenti. Le reazioni di tipo B sono generalmente non comuni (<1% dei pazienti che assumono il farmaco) e sono imprevedibili sulla base dell'azione farmacologica nota del farmaco. Queste reazioni possono essere immunologico-mediate direttamente in maniera dose-dipendente o indipendente, oppure correlate ad un'interazione *off-target* con un recettore farmacologico o a un meccanismo non ancora noto.

Molto è stato scoperto sui meccanismi di ADR negli ultimi 15 anni, in particolare il fatto che i fattori relativi al soggetto (ad esempio la farmacogenomica) e quelli ambientali sono strettamente correlati ed entrambi contribuiscono al rischio di ADR. Pertanto, è ora possibile costruire una classificazione che differenzi le ADR in base al fatto che siano correlate ad effetti farmacologici primari *on-target* o mediate da effetti *off-target* su recettori distanti. Infatti, sia il tipo A (un tipo di reazione *on-target*) che il tipo B (*off-target*) possono dipendere dalla dose e da fattori genetici, e recenti scoperte hanno chiarito che reazioni *on-target* e *off-target* possono, allo stesso modo, essere prevedibili sulla base dei fattori di rischio relativi al soggetto (farmacogenomica) e ambientali.

Le ADR immuno-mediate (IM) sono considerate reazioni *off-target* e comprendono meno del 20% di tutte le ADR. Queste reazioni sono state ulteriormente classificate da Gell e Coombs, includendo reazioni di tipo I-III, che sono anticorpo-dipendenti (con o senza il coinvolgimento delle cellule-T) e reazioni di tipo IV, che sono reazioni ritardate, unicamente mediate dalle cellule-T. Le reazioni di tipo I sono reazioni immediate, IgE-mediate, che si verificano di solito entro 1 ora dalla somministrazione del farmaco e che causano principalmente orticaria, angioedema, broncospasmo, prurito e anafilassi. L'allergia alla penicillina è un esempio di ADR di tipo I comunemente osservata nella pratica clinica. Le reazioni di tipo IV sono mediate da linfociti-T reattivi ai farmaci e includono fenotipi clinici che vanno dall'esantema maculopapulare a reazioni avverse cutanee gravi (*severe cutaneous adverse*

reactions, SCAR) come sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica (SJS/TEN), pustolosi esantematica generalizzata acuta e reazione ai farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). Le patologie che coinvolgono un singolo organo, come malattie epatiche indotte da farmaci (*drug-induced liver disease*, DILI), pancreatite indotta da farmaci e agranulocitosi indotta da farmaci, comprendono anche reazioni immuno-mediate, come evidenziato dalle forti associazioni con antigeni leucocitari umani (HLA). Tuttavia, particolarmente rilevante per DILI, anche i meccanismi tossici possono svolgere un ruolo significativo. Le statine causano una miopatia infiammatoria dose-dipendente che è più comune per le statine metabolizzate dal citocromo P450 (CYP) 3A4 e nei pazienti con inibizione dell'enzima. Il trattamento con statine riduce l'ubichinone nel muscolo scheletrico e diminuisce la fosforilazione ossidativa mitocondriale, che potrebbe assumere un ruolo nella patogenesi. Il polipeptide trasportatore dell'anione organico 1B1 (OATP1B1), codificato dal gene *SLCO1B1* (*solute carrier transporter 1B1*), è coinvolto nell'assorbimento epatico della maggior parte delle statine. Una variante comune in questo gene aumenta il rischio di miopatia da simvastatina. Raramente si può verificare una miopatia autoimmune con statine, evidenziata da autoanticorpi contro la 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) riduttasi e da necrosi del miocita con la biopsia. HLA-DRB1*11:01 è associato a miopatia autoimmune da statine e allo sviluppo di anticorpi contro HMG-CoA reductasi, anche in soggetti senza malattia clinica. La sindrome di ipersensibilità da abacavir (ABC) e la SJS/TEN indotta da carbamazepina (CBZ) sono le ADR mediate da cellule-T CD8+ più caratteristiche e hanno associazioni HLA significative. Oltre a queste IM-ADR che utilizzano il sistema immunitario adattivo e variano in relazione alla longevità della memoria immunologica, esiste un'entità separata di reazioni *off-target* che vengono definite "pseudo-allergiche" poiché condividono alcune caratteristiche cliniche con la reazione allergica di tipo I mediata, che causa orticaria o prurito, ad esempio attraverso meccanismi di attivazione dei mastociti non IgE-mediata.

Reazioni prive di memoria immunologica

Le reazioni con una componente farmacologica o immunologica *off-target* possono presentarsi clinicamente come orticaria, angioedema e sintomi respiratori classicamente associati a risposte immunitarie adattative. Tuttavia, queste reazioni non sono mediate da un meccanismo immunologico adattativo primario, non sono associate a una memoria immunologica di lunga durata e mancano delle caratteristiche cliniche attribuite alle ADR associate alla memoria immunologica. In molti casi, l'interazione primaria è tra il farmaco e un recettore farmacologico.

La malattia respiratoria esacerbata da aspirina (AERD) è caratterizzata da asma e rinosinusite cronica con poliposi nasale, che è aggravata dall'esposizione a farmaci anti-

infiammatori non steroidei (FANS), tra cui aspirina e altri inibitori non selettivi della ciclo-ossigenasi (COX). Sono stati esaminati i predittori genetici di queste reazioni ad aspirina e, in senso più ampio, ai FANS: appartengono alla via dell'acido arachidonico, alla famiglia di geni di membrana 4A, al processo di produzione dell'istamina e alle citochine proinfiammatorie. Inoltre, recenti studi di GWAS (*genome-wide association studies*) hanno identificato i geni che codificano per la proteina centrosomica 68 (CEP68) e il gene HLA-DPB1 come i più forti candidati associati all'AERD.

Inoltre, aspirina e gli altri farmaci antinfiammatori non steroidei sono noti per causare ipersensibilità cutanee, tra cui orticaria/angioedema (come forma di orticaria cronica) esacerbati da FANS e orticaria/angioedema isolati o cross-reattivi indotti da FANS. I geni *HLA* (HLA-DRB1*11, HLA-B44, HLA-Cw5) e i geni coinvolti nella via dell'acido arachidonico sono stati identificati come predittori di queste reazioni dermatologiche immuno-mediate ai FANS.

Reazioni che implicano memoria immunologica

Le reazioni immediate (<1 ora dopo la somministrazione del farmaco) e quelle a breve termine (<6 ore dopo la somministrazione del farmaco) sembrano utilizzare le vie IgE-dipendenti, mentre le reazioni accelerate che si verificano tra 6-72 ore dopo la somministrazione del farmaco hanno più probabilità di essere mediate da cellule-T o non IgE-mediate. La maggior parte degli studi genetici si è concentrata sull'ipersensibilità immediata ai farmaci beta-lattamici, ad aspirina o ai FANS. Un piccolo numero di GWAS ha esaminato le ADR associate agli antibiotici, ma ad oggi non sono emerse associazioni significative. Tuttavia, per le reazioni immediate ai beta-lattamici, la più forte associazione appare con geni HLA di classe II che presentano l'antigene, citochine (IL4, IL13, IL18, IL10) e recettore delle citochine (IL4R), e produzione e rilascio di mediatori preformati. Ci sono stati studi genomici limitati che hanno esaminato l'ipersensibilità immediata al di fuori degli antibiotici e degli agenti anti-infiammatori.

Le IM-ADR ritardate sono guidate da un'inappropriata attivazione delle cellule-T. Le proteine chiave che mediano queste risposte immunitarie si pensa siano principalmente molecole HLA codificate all'interno del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) sul cromosoma 6. I geni del MHC sono i più polimorfici, con >5000 varianti alleliche, di cui >2500 sul solo gene *HLA-B*. Identificare la vera entità di ipersensibilità ai farmaci fenotipici con specificità risulta essere la chiave per identificare i marcatori farmacogenomici associati a queste sindromi. L'esempio ABC ha fornito una tabella di marcia traslazionale dal percorso di scoperta di un'associazione farmacogenetica all'attuazione clinica nell'assistenza clinica di routine e alla prevenzione della tossicità del farmaco. Lo screening di HLA-B*57:01 prima del trattamento con ABC è stato ampiamente implementato nella pratica clinica quotidiana e fa parte delle linee guida della FDA

(*Food and Drug Administration*) statunitense e di quelle internazionali sul trattamento dei virus dell'immunodeficienza umana.

Implementazione di test farmacogenomici nella pratica clinica

In futuro, con l'identificazione di fenotipi clinici definiti, diventeranno facilmente realizzabili miglioramenti nella tecnologia e negli strumenti che definiscono la farmacogenomica delle ADR *off-target*. Si prevede che molti di questi non avranno una traduzione diretta nella pratica clinica come strategia primaria di screening, ma saranno fondamentali per far progredire la comprensione dei meccanismi di queste reazioni. Si prevede inoltre che la scoperta di nuove associazioni HLA per ADR *off-target* associate alla memoria immunologica rimarrà di primaria importanza per l'attuazione di strategie di screening nella pratica clinica.

Sono però necessarie ulteriori ricerche sull'immunopatogenesi delle ADR associate alla memoria immunologica per migliorare la comprensione delle interazioni molecolari tra farmaci e molecole HLA. Ciò sarà fondamentale per capire come mai solo una piccola percentuale di pazienti portatori di un allele specifico per il rischio di HLA svilupperà una IM-ADR. In definitiva, questo progresso guiderà lo sviluppo di programmi di screening preclinici per consentire una progettazione di farmaci più sicura, più efficiente e più costo-efficace.