

Eventi avversi associati all'uso a lungo termine di inibitori di pompa

ADVERSE OUTCOMES OF LONG-TERM USE OF PROTON PUMP INHIBITORS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Islam MM, Poly TN, Walther BA, et al.
Eur J Gastroenterol Hepatol, pubblicato on line il 19 luglio 2018

RIASSUNTO

Introduzione

Gli inibitori di pompa protonica (PPI) costituiscono una delle classi di farmaci più comunemente prescritta in tutto il mondo e hanno da tempo conquistato la prima posizione per il trattamento delle malattie gastriche. Inoltre, i medici sono molto inclini a prescrivere questi farmaci, in virtù della loro efficacia e di minori effetti avversi. Tuttavia, studi precedenti hanno dimostrato che l'uso di PPI, nell'1-4% dei pazienti, può essere associato a eventi avversi lievi, come mal di testa, nausea, dolori addominali, diarrea, vertigini, ecc. Inoltre, diversi studi recenti hanno suggerito che i pazienti trattati con PPI a lungo termine sono associati a *outcome* quali polmonite, disturbi cardiaci, malattie renali, problemi sessuali, gotta, gastrite atrofica, miopatia subacuta, poliartrite e deficit di vitamina B12.

A causa del loro uso diffuso, è importante determinare se esiste una relazione tra l'esposizione ai PPI e qualsiasi effetto avverso.

Pertanto, è stata eseguita una meta-analisi di studi osservazionali per valutare possibili associazioni tra l'uso a lungo termine dei PPI e alcuni effetti avversi di cui si ipotizza una relazione causale.

Metodi

È stata condotta una ricerca completa dei seguenti database dal primo anno di indicizzazione disponibile online fino a luglio 2016. Sono stati inclusi solo quegli studi che soddisfacevano i seguenti criteri:

- studio osservazionale che riportava il rischio rilevante di utilizzo di PPI e diversi effetti avversi a loro associati;
- pazienti esposti ai PPI;
- effetti avversi pre-specificati in campioni esposti e non esposti ai PPI come end point;
- odds ratio* (OR)/*hazard ratio* (HR) con intervallo di confidenza al 95% (IC), oppure disponibilità di informazioni adeguate per calcolarli.

Risultati

La presente meta-analisi raggruppa i dati di 28 studi. Essi erano relativi agli eventi avversi "frattura all'anca"

(n=9), "diversi tipi di tumore" (n=8), "polmonite acquisita in comunità" (n=7) e "malattia renale" (n=4).

Sette studi hanno fornito stime sul rischio di polmonite acquisita in comunità (*community-acquired pneumonia*, CAP) associato all'uso di PPI, coinvolgendo 868.882 partecipanti con 98.397 casi di CAP. Gli utilizzatori di PPI hanno mostrato un aumento del rischio di CAP (OR_{pooled} [OR_p] 1,67; IC 95% 1,04-2,67) con elevata eterogeneità (p<0,00001; I²=99%). I pazienti con meno di 60 anni avevano un rischio più basso (OR_p 0,96; 0,91-1,07) rispetto ai pazienti con più di 60 anni (OR_p 1,02; 0,95-1,08). Inoltre, i maschi presentavano un rischio più elevato (OR_p 2,40; 1,50-3,86) rispetto alle femmine (OR_p 0,95; 0,82-1,10). È stata successivamente valutata la relazione tra dose alta e bassa di PPI e il rischio di CAP (OR_p 1,67; 0,84-3,30 dose bassa vs OR_p 2,40; 1,50-3,86 dose alta). Il rischio di CAP variava al variare della durata dell'esposizione ai PPI (30 giorni; OR_p 1,94; 1,07-3,51; 30-180 giorni: OR_p 2,05; 1,22-3,45; >180 giorni: OR_p 1,91; 1,22-3,00).

Nove studi hanno fornito stime sul rischio di frattura all'anca associato all'uso di PPI, coinvolgendo 210.959 pazienti con frattura come casi e 913.482 come controlli. Gli utilizzatori di PPI mostravano un'associazione con la frattura all'anca significativamente più alta rispetto ai non utilizzatori (OR_p 1,42; 1,33-1,57). Ancora una volta, questa associazione presentava un'elevata eterogeneità (p<0,00001, I²=81%). I pazienti di sesso maschile in terapia con omeprazolo presentavano un rischio maggiore di frattura all'anca (OR_p 1,13; 1,01-1,27) rispetto agli utilizzatori di pantoprazolo (OR_p 0,97-1,24). Il rischio maggiore derivante dall'uso di PPI era confermato nelle donne (uso vs non uso: OR_p 1,48; 1,25-1,75) e ancor di più nelle donne in post menopausa (OR_p 2,53; 1,28-4,99).

Otto studi hanno fornito stime sul rischio di diversi tipi di cancro associato all'uso di PPI. Di questi, quattro studi hanno riportato il rischio di cancro coloretale (10.883 casi di cancro e 108.240 controlli senza cancro), due di carcinoma pancreatico (2.118 casi e 11.862 controlli) e due di tumore allo stomaco (1.593 casi e 17.158 controlli). Gli utilizzatori di PPI erano sempre a più alto rischio per i tre tipi di cancro (cancro al colon-retto: OR_p 1,55; 0,88-2,73; cancro al pancreas: OR_p 3,53; 0,36-34,49; cancro allo stomaco: OR_p 1,78; 1,41-2,25). Le rispettive eterogeneità erano le seguenti: p<0,00001, I²=97%; p<0,00001, I²=100%; p=0,08, I²=67%.

Quattro studi hanno fornito stime del rischio di malattie renali associato all'uso di PPI, coinvolgendo 319.500 casi di malattie renali con 1.618.450 partecipanti. Gli utilizzatori di PPI avevano un rischio di danno renale acuto più alto (OR_p 2,61; 1,93-3,52) rispetto ai non utilizzatori. In questa analisi, l'associazione presentava una moderata eterogeneità (p=0,006, I²=76%).

Discussione

Questa meta-analisi di 28 studi osservazionali ha dimostrato un aumento del rischio di effetti avversi in pazienti trattati con PPI a lungo termine. Tuttavia, questi risultati devono essere interpretati con cautela a causa della significativa eterogeneità statistica e clinica tra gli studi e dell'incapacità intrinseca degli studi osservazionali di chiarire se l'associazione epidemiologica osservata sia un effetto causale o un risultato di variabili non misurate.

Pertanto, i medici e gli altri operatori sanitari dovrebbero tenere presente la possibilità di questi effetti avversi quando prescrivono un PPI. È importante sottolineare che i pazienti di età superiore a 60 anni dovrebbero essere scoraggiati dall'uso a lungo termine di questi farmaci e che le donne in gravidanza dovrebbero evitarlo. Tuttavia, ancora più importante, dovrebbero essere intrapresi con urgenza ulteriori studi controllati sull'uso sia a breve che a lungo termine dei PPI, e, in particolare, studi randomizzati controllati, per rafforzare o confutare le conclusioni del presente studio.

Interazioni farmacocinetiche dei nuovi anticoagulanti orali

PHARMACOKINETIC DRUG INTERACTIONS OF THE NON-VITAMIN K ANTAGONIST ORAL ANTICOAGULANTS (NOACS)

Gelosa P, Castiglioni L, Tenconi M, et al.
Pharmacol Res 2018; 135:60-79

RIASSUNTO

Introduzione

A livello mondiale, è stata evidenziata dai clinici la necessità di anticoagulanti orali antagonisti della vitamina K (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulants* or *novel oral anticoagulant*, NOAC) che garantiscono una rapida comparsa dell'effetto antitrombotico e un profilo farmacocinetico (PK) e farmacodinamico (PD) prevedibile, con meno interazioni farmacologiche (*drug-drug interaction*, DDI). È stato compiuto uno sforzo significativo per sviluppare farmaci con una finestra terapeutica più ampia che consente un dosaggio fisso senza necessità, tranne che in situazioni di emergenza, di effettuare il monitoraggio dell'INR (*international normalized ratio*). Questi nuovi farmaci comprendono l'inibitore diretto della trombina (fattore-IIa) dabigatran etexilato e gli inibitori diretti del fattore Xa (F-Xa) rivaroxaban, apixaban, edoxaban, tutti approvati da EMA e FDA, e betrixaban recentemente approvato dalla FDA.

L'inibizione diretta della trombina e del F-Xa con molecole piccole e specifiche sta diventando una strategia antitrombotica sempre più allettante, grazie alla rapidità di insorgenza ed esaurimento dell'azione. Infatti, F-Xa svolge un ruolo chiave nella cascata della coagulazione poiché viene generato attraverso percorsi intrinseci ed estrinseci ed è il *rate-limiting step* per la formazione della trombina.

I NOAC sono stati rapidamente adottati come anticoagulanti di prima linea e dopo alcuni anni dalla loro commercializzazione risultano già prescritti nel 60% dei pazienti con una nuova diagnosi di fibrillazione atriale (FA) non valvolare. Diverse metanalisi suggeriscono che questi farmaci offrono un vantaggio terapeutico rispetto al trattamento con gli anticoagulanti standard (*vitamin K antagonist*, VKA) poiché il loro uso è associato a riduzioni significative del rischio di sanguinamenti maggiori, fatali, intracranici e totali rispetto ai VKA. Ulteriori i vantaggi dei NOAC vs VKA sono: regime a dose fissa, nessuna necessità di monitoraggio per prevenire fluttuazioni nei livelli di anticoagulazione e minor numero di interazioni farmacocinetiche e farmacocinetiche clinicamente significative con farmaci, alimenti e prodotti erboristici.

Tuttavia, nonostante il miglior profilo PK e PD, c'è un numero crescente di evidenze di fluttuazioni dei livelli plasmatici di NOAC dovute a stato della funzionalità renale, condizioni patologiche (come malattie renali croniche o insufficienza epatica) o interazioni farmacologiche che possono avere ripercussioni significative sul rapporto rischio/beneficio clinico.

Apixaban

Apixaban è un inibitore F-Xa orale, selettivo, ad azione diretta e reversibile. È un substrato della proteina P-gp e della proteina BCRP (*breast cancer resistance protein* o ABCG2), che sono trasportatori di efflusso situati nell'intestino e la cui inibizione aumenterebbe la biodisponibilità del farmaco. Apixaban viene eliminato attraverso molteplici vie, incluso il metabolismo da parte degli enzimi del citocromo (CYP), principalmente CYP3A4 (ma anche CYP2J2, 1A2, 2C8, 2C9 e 2C19), l'eliminazione renale del farmaco immodificato e l'escrezione nel tratto intestinale.

Sebbene apixaban possa interagire con substrati della P-gp (atenololo e digossina) e/o modulatori del CYP450 e/o della P-gp, sono state descritte poche DDI. Studi in corso stanno analizzando in volontari sani le potenziali interazioni PK con tacrolimus orale (inibitore debole di P-gp) o ciclosporina (inibitore di P-gp e CYP3A4) e con desametasone (induttore P-gp e CYP3A4) in pazienti con mieloma multiplo. Le PK e PD di apixaban sono modulate dopo co-somministrazione con farmaci antiretrovirali. In particolare, la co-somministrazione con ritonavir, il più potente inibitore della proteasi dell'HIV, dovrebbe aumentare l'AUC di apixaban a causa dell'inibizione del metabolismo del CYP3A4 e dell'attività della P-gp. Diltiazem (360 mg una volta al giorno), che è un debole inibitore della P-gp e moderato inibitore del CYP3A4, ha un effetto modesto su apixaban. La co-somministrazione con ketoconazolo, un forte inibitore del CYP3A4 e della P-gp, induce un raddoppio dell'AUC di apixaban, un aumento di 1,6 volte della C_{max} e aumento di 2,5 ore di t_{1/2} senza alcun effetto nella T_{max}. A causa di questo importante aumento dell'esposizione, apixaban non è raccomandato nei pazienti che ricevono un trattamento concomitante con inibitori forti della P-gp e del CYP3A4 come gli antimicotici azolici (itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo e voriconazolo). Un aumento del 60% dell'AUC e del 30% della C_{max} di apixaban è indotto dalla co-somministrazione di claritromicina o eritromicina. D'altra parte, l'uso concomitante di altri potenti induttori del CYP3A4 e della P-gp, come i farmaci antiepilettici, può ridurre la concentrazione plasmatica di apixaban. Carbamazepina, levetiracetam, fenobarbital e fenitoina possono indurre l'attività della P-gp, diminuendo così gli effetti del NOAC.

Dabigatran etexilato

Dabigatran e i suoi acilglucuronidi sono inibitori diretti, reversibili e a basso peso molecolare della trombina, con potenti effetti antitrombotici. Dabigatran etexilato e bexibatan sono gli unici NOAC che non sono metabolizzati dagli isoenzimi del CYP. La combinazione di dabigatran etexilato con substrati degli isoenzimi CYP non mostra alcuna variazione significativa della sua PK o dei farmaci co-somministrati. Non si osservano variazioni significative della PK di dabigatran quando co-somministrato con digossina, un substrato della P-gp. Al contrario, la PK di dabigatran è significativamente influenzata dalla co-somministrazione con inibitori della P-gp; per questo motivo, dabigatran etexilato deve essere somministrato ad almeno 2 ore di distanza da di inibitori moderati della

P-gp (ad esempio amiodarone, posaconazolo, chinidina, ticagrelor e verapamil). È invece necessaria una stretta sorveglianza clinica (segni di sanguinamento o anemia) in caso di co-somministrazione di dabigatran con forti inibitori della P-gp. Il ketoconazolo sistemico, la ciclosporina, l'itraconazolo e il dronedarone sono controindicati. La concentrazione plasmatica di dabigatran viene ridotta dopo la co-somministrazione con induttori della P-gp (ad esempio rifampicina, carbamazepina e fenitoina). Sebbene non siano stati condotti studi con altri induttori della P-gp, le informazioni sulla prescrizione consigliano di evitare la co-somministrazione con questi agenti, poiché può verificarsi una perdita dell'effetto farmacologico.

Rivaroxaban

Rivaroxaban è un inibitore orale diretto, potente e altamente selettivo, di F-Xa che svolge un ruolo chiave nella conversione da protrombina a trombina. Digossina (substrato della P-gp con una stretta finestra terapeutica), midazolam (substrato del CYP3A4) e atorvastatina (substrato della P-gp e inibitore del CYP3A4) in controlli sani non hanno mostrato di influenzare la PK e la PD di rivaroxaban. Inoltre il farmaco non modifica il profilo PK o PD di digossina o atorvastatina. Questo suggerisce che possa essere co-somministrato con entrambi i farmaci. Rivaroxaban non induce o inibisce alcuna delle principali isoforme del CYP, compresi i trasportatori CYP3A4 o P-gp/BCRP. Il suo uso concomitante con questi farmaci è abbastanza probabile nella pratica clinica e l'interazione di rivaroxaban con forti inibitori sia del CYP3A4 che delle proteine di trasporto P-gp e ABCG2 potrebbe avere un potenziale effetto clinicamente rilevante. La biotrasformazione di rivaroxaban è influenzata da concentrazioni terapeutamente rilevanti di ketoconazolo e ritonavir. Pertanto, rivaroxaban è controindicato in associazione con antimicotici azolici, inibitori della proteasi dell'HIV e conivaptan che potrebbero aumentarne le concentrazioni plasmatiche in modo clinicamente significativo, aumentando così il rischio di emorragie. La somministrazione di rivaroxaban e di farmaci in grado di indurre il CYP3A4 come rifampicina (induttore di CYP3A4 e P-gp) può ridurre la sua AUC di circa il 50%. Rifampicina 600 mg al giorno riduce l'AUC e la C_{max} di rivaroxaban di circa il 50% e il 22%, rispettivamente, con una riduzione della sua attività anticoagulante. La co-somministrazione deve quindi essere evitata, oppure è necessario aumentare le dosi di rivaroxaban durante la somministrazione concomitante con rifampicina. Deve essere instaurato uno stretto controllo del paziente per segni e sintomi di trombosi. Rifabutina, fenitoina, fenobarbital, rifapentina, erba di San Giovanni e carbamazepina possono anch'essi ridurre le concentrazioni di rivaroxaban.

Interazioni dei NOAC con anticoagulanti e antiplastrinici

In generale, la co-somministrazione di NOAC con altri anticoagulanti è controindicata a causa di un aumentato rischio di sanguinamento e non deve essere utilizzata in pazienti con valvole cardiache meccaniche, stenosi mitralica da moderata a grave o AF valvolare. Sebbene le interazioni PK non siano clinicamente rilevanti,

i NOAC devono essere usati con cautela quando somministrati in concomitanza con aspirina o FANS, ad eccezione di edoxaban, per cui l'uso concomitante di FANS o aspirina ad alte dosi non è raccomandato.

Conclusioni

Le principali interazioni PK clinicamente rilevanti di warfarin con altri farmaci sono dovute alla competizione per i siti di legame alle proteine plasmatiche e all'inibizione/induzione dell'espressione e/o dell'attività degli isoenzimi CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4. Invece, i dati raccolti finora indicano che la fitoterapia, ad eccezione dell'erba di San Giovanni, non porta a un cambiamento clinicamente significativo nel profilo farmacocinetico di warfarin. I NOAC rappresentano un'alternativa riconosciuta a warfarin, mostrando molti vantaggi in termini di PK e PD, come la semplificazione del trattamento anticoagulante, la ridotta dipendenza dal monitoraggio regolare dei tempi di coagulazione e la minore incidenza riportata di potenziali DDI. Tuttavia, i NOAC non sono privi di criticità cliniche. Infatti, la loro esposizione potrebbe essere aumentata dalla co-somministrazione di forti inibitori della P-gp e del CYP3A4, con conseguente sanguinamento maggiore. Al contrario, gli induttori della P-gp potrebbero diminuire significativamente la concentrazione plasmatica dei NOAC, con una riduzione associata dei loro effetti anticoagulanti. In particolare, è necessaria cautela quando dabigatran è combinato con forti inibitori o induttori di P-gp. La co-somministrazione di rivaroxaban e di apixaban con agenti che inibiscono fortemente la P-gp o il CYP3A4 espone a rischi, mentre è controindicata con farmaci che inibiscono fortemente sia la P-gp che il CYP3A4. Infine, è raccomandata una dose ridotta di betrixaban ed edoxaban nei pazienti che ricevono o iniziano contemporaneamente inibitori della P-gp, mentre edoxaban deve essere usato con cautela quando co-somministrato con induttori della P-gp.

Onere economico delle reazioni avverse prevenibili

THE ECONOMIC BURDEN OF PREVENTABLE ADVERSE DRUG REACTIONS: A SYSTEMATIC REVIEW OF OBSERVATIONAL STUDIES

D Formica, J Sultana, PM Cutroneo, et al.
Expert Opin Drug Saf 2018; 17:681-695

RIASSUNTO

Introduzione

Le reazioni avverse da farmaco (ADR) sono una importante causa di morbilità e mortalità a livello mondiale, con significativi e crescenti oneri sanitari ed economici. Una revisione sistematica e una meta-analisi di 39 studi prospettici condotti negli Stati Uniti ha rilevato che la frequenza di ADR gravi con conseguente ricovero ospedaliero, variava dall'1,0% al 16,8%. Per quanto riguarda specificamente le ADR prevenibili, è stato stimato che è possibile prevenire fino al 70% delle ADR che causano ricoveri in pronto soccorso. Le ADR prevenibili possono essere dovute a errori terapeutici, interazioni con altri farmaci, malattie sottostanti o caratteristiche del paziente (reazioni idiosincratice e allergie, inclusi effetti indesiderati che si verificano alle dosi raccomandate), errori nella prescrizione o nella dispensazione, scarsa aderenza e scarso monitoraggio degli effetti del farmaco nel paziente. L'insorgenza di ADR è influenzata da diversi fattori, quali ad esempio la politerapia e la crescente longevità, che determina un aumento delle persone anziane clinicamente fragili con multimorbilità ed esposte a politerapia.

Le ADR hanno un impatto significativo non solo da un punto di vista clinico ma anche da un punto di vista economico. Uno studio fondamentale da questo punto di vista, effettuato su quasi 20.000 pazienti ricoverati in ospedale nel Regno Unito, ha rilevato che le ADR portano a una media di otto giorni aggiuntivi di degenza ospedaliera e sono associate a circa € 706 milioni/anno, comprese le ADR giudicate potenzialmente prevenibili. Una revisione sistematica più recente di 29 studi osservazionali ha messo in evidenza che il costo totale incrementale per ciascun paziente con un evento avverso in corso di terapia variava da circa € 702 a € 7,318 milioni/anno. Tuttavia questo studio non ha esaminato l'impatto economico delle ADR nello specifico, cioè di quelle reazioni sicuramente associate all'esposizione al farmaco.

Dato che le ADR sono molto comuni e che molte di queste possono essere prevenibili, è fondamentale comprendere e quantificarne l'onere economico in quanto è possibile ridurre sia i costi diretti che quelli indiretti associati, salvaguardando allo stesso tempo la salute dei pazienti. Lo scopo del presente studio è stato quindi svolgere una revisione sistematica degli studi osservazionali che hanno valutato l'impatto economico delle ADR prevenibili.

Metodi

Sono stati ricercati studi da Medline, Scopus e Web of Science dalla prima disponibilità fino al 12 luglio 2017. Gli studi venivano inclusi se erano in lingua inglese, condotti in Paesi occidentali e osservazionali e se avevano esaminato le ADR prevenibili e i relativi costi associati.

Risultati

Diciotto articoli hanno soddisfatto i criteri di inclusione dello studio. Dieci studi (55,6%) erano prospettici e 7 (38,9%) erano retrospettivi, mentre 1 articolo non riportava chiaramente il disegno dello studio. La maggior parte degli studi selezionati erano studi di coorte ($n=9$; 50,0%) e revisioni di cartelle cliniche ($n=7$; 38,9%), mentre solo 2 (11,1%) erano studi caso-controllo. La mediana (IQR) del follow-up degli studi era 12,0 (6,0-19,5) mesi. L'età media dei pazienti in 12 studi ($n=12$; 66,7%) variava da 41,7 a 72,8 anni. In media negli studi selezionati, il rapporto uomo/donna era 1,2. Le categorie di eventi avversi analizzati negli studi erano eterogenee, sebbene la maggior parte degli studi usasse il termine ADE (*adverse drug event*) ($n=10$; 55,6%). La relazione causale tra l'esposizione al farmaco e un evento clinico avverso è stata valutata in 13 studi (72,2%). La maggior parte degli studi ($n=8$; 44,4%) è stata condotta in un contesto ambulatoriale, andando sempre a considerare ospedalizzazioni e accessi al pronto soccorso come esiti. Complessivamente, negli studi selezionati, il tasso di ADE/ADR prevenibili nelle popolazioni studiate era in media del 37,9%. Questo tasso era leggermente più alto (39,6%) negli studi condotti nel contesto ambulatoriale rispetto a quelli condotti in ambiente ospedaliero (37,3%). Gli algoritmi di prevenibilità delle ADR sono stati utilizzati in oltre la metà degli studi ($n=10$; 55,6%), di cui i criteri di Schumock e Thornton erano quelli più comunemente usati. In 7 studi (38,9%) la valutazione della prevenibilità delle ADR era basata sul giudizio dei medici. Solo 1 studio (5,5%) ha utilizzato una stima teorica della prevenibilità delle ADE basandosi sulla letteratura pubblicata. Sette studi su 18 hanno segnalato i farmaci sospetti coinvolti nelle ADR. Negli studi che riportavano l'agente eziologico gli agenti cardiovascolari, gli antiepilettici, gli antibiotici e gli anticoagulanti erano i farmaci più frequentemente sospettati di aver causato ADR prevenibili.

La conclusione generale riguardante l'analisi economica delle ADR è stata la significativa eterogeneità delle misure utilizzate per riportare i costi. Pochi studi ($n=7$; 38,8%) hanno analizzato un gruppo terapeutico specifico associato ad una ADR, ma nessuno di questi ha riportato informazioni sui costi associati a quel particolare gruppo terapeutico. Per quanto riguarda l'analisi dei costi, tutti gli studi hanno valutato i costi diretti e solo 3 studi (16,7%) hanno valutato sia i costi diretti che indiretti. Nel contesto ospedaliero, i costi diretti dovuti ad ADR prevenibili (per ospedalizzazione) variavano da un minimo di € 2.851 a un massimo di € 9.015 con un eccesso della durata del ricovero che andava da 4,2 a 13,0 giorni. D'altra parte, negli studi condotti nel contesto ambulatoriale, i costi diretti associati ad ADR prevenibili andavano da un minimo di € 174 (costo medio di una visita in pronto soccorso) a un massimo di € 8.515

(costo medio ospedaliero per ammissione) con una LOS che andava da 7,0 a 9,3 giorni. Infine, negli studi condotti sia nel *setting* ospedaliero che ambulatoriale, i costi diretti dovuti ad ADR prevenibili variavano da un minimo di € 63,8 (per i farmaci prescritti) a un massimo di € 2.721 (per il ricovero). L'eccesso della durata del ricovero era in media di $8,5\pm 4,2$ giorni. Tra i 3 studi che hanno valutato i costi diretti e indiretti, il primo ha stimato un costo sanitario indiretto medio di € 1.712 per ospedalizzazione per le persone di età inferiore ai 65 anni, tenendo conto dei costi di produttività come l'assenza dal lavoro e la riduzione della produttività sul lavoro. Inoltre, il costo totale della perdita di produttività per l'ospedalizzazione variava da € 61 per un uomo di 19 anni con degenza di 1 giorno a € 13.234 per un uomo di 37 anni per degenza di 38 giorni. Il secondo ha calcolato il costo sanitario indiretto medio dei servizi gestiti da società esterne (come la lavanderia o il servizio di ristorazione) per gli accessi al pronto soccorso associati a una malattia iatrogena che si verifica tra pazienti non ospedalizzati od ospedalizzati. Questo ammontava rispettivamente a € 909 (± 248) e € 78 (± 62) €. Infine, nel terzo studio, il costo indiretto medio della malattia per i pazienti con almeno un ADE prevenibile era pari a € 2.674 (IC al 95% 2.066-3.282).

Discussione

Questa revisione sistematica di studi osservazionali conferma che le ADR prevenibili hanno un impatto economico significativo. L'elevata eterogeneità riscontrata nei costi può essere spiegata dalle differenze metodologiche tra gli studi inclusi, la maggior parte dei quali ha valutato i costi diretti rispetto ai costi indiretti. I risultati evidenziano la forte necessità di linea guida per promuovere una ricerca armonizzata in questo campo e aumentare il valore di tale ricerca.

Un altro approccio valido a generare dati farmacoeconomici utili su larga scala può essere costituito dalla realizzazione di studi multicentrici che attuino progetti basati su protocollo comuni di studio. Questo approccio è stato ampiamente utilizzato con successo in farmacoepidemiologia, in cui le partnership tra i centri di ricerca internazionali hanno portato alla creazione di progetti con dati sui pazienti provenienti da Paesi, sistemi sanitari e fonti di dati diversi tra loro, per fornire dati su larga scala, armonizzati e generalizzabili. In questi studi multi-database, sono presenti end point comuni e le definizioni delle covariate sono armonizzate in tutti i database, poiché ogni database contiene dati secondari, come dati non raccolti specificamente per gli scopi degli studi.

In conclusione, le reazioni avverse da farmaco causano un gran numero di ospedalizzazioni tra i pazienti nel contesto delle cure primarie e ricoveri prolungati, molti dei quali evitabili. Tuttavia, i metodi utilizzati per quantificare questi costi prevenibili sono talmente disparati che è molto difficile capire il reale impatto economico delle ADR prevenibili. È pertanto raccomandata una maggiore armonizzazione della ricerca in questo campo, attraverso la pubblicazione e l'implementazione di linee guida dettagliate metodologiche e di reporting e/o attraverso studi multicentrici che implementino un protocollo di studio condiviso.

Valutazione dell'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio nel registro europeo degli studi pass

A REVIEW OF STUDIES EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF RISK MINIMISATION MEASURES IN EUROPE USING THE EUROPEAN UNION ELECTRONIC REGISTER OF POST-AUTHORIZATION STUDIES

Vora P, Artime E, Soriano-Gabarró M, et al.
Pharmacoepidemiol Drug Saf 2018; 27:695-706

RIASSUNTO

Introduzione

A dicembre 2010, sono stati adottati dal Parlamento Europeo una nuova direttiva e un nuovo regolamento (Direttiva 2010/84/UE e Regolamento (UE) n. 1235/2010) che hanno apportato modifiche significative al monitoraggio della sicurezza dei medicinali nell'Unione Europea (UE).

La nuova legislazione di farmacovigilanza (FV), entrata in vigore a luglio 2012, è stata corredata dalla pubblicazione di linea guida in 16 moduli che illustrano le buone pratiche di farmacovigilanza (*good vigilance practice*, GVP). Il modulo XVI è stato adottato nel 2014 per fornire indicazioni per la selezione e la valutazione dell'efficacia delle misure di gestione del rischio (*risk minimization measure*, RMM).

Nello stesso anno, il *Council for International Organizations of Medical Sciences Working Group IX* ha pubblicato gli Approcci Pratici alla Minimizzazione del Rischio, che forniscono un quadro per la valutazione dell'efficacia delle RMM.

In accordo con il modulo XVI delle GVP, "le RMM sono interventi volti a prevenire o a ridurre l'insorgenza di reazioni avverse da farmaco (ADR) associate all'esposizione a un medicinale o a ridurne la gravità o l'impatto sul paziente, nel caso in cui si verificano".

Le aziende titolari di AIC (autorizzazione all'immissione in commercio) sono tenute a monitorare i risultati delle RMM, che sono incluse nel piano di gestione dei rischi (*risk management plan*, RMP) post-marketing o quando rappresentano la condizione per l'ottenimento dell'AIC.

Le RMM possono essere classificate come misure di routine (rRMM) o addizionali (aRMMs). Le rRMM sono applicabili a tutte le specialità medicinali, e la maggior parte dei problemi di sicurezza sono adeguatamente affrontati da queste RMM. Qualora le rRMM non fossero sufficienti, una aRMM potrebbe essere richiesta per gestire e mitigare il/i rischio/i in aggiunta alle rRMM.

The EU electronic Register of Post-Authorization Studies (EU PAS Register) available through the European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP), launched in 2010, is a publicly available register of non-interventional post-authorization studies. The EU PAS Register is a valuable resource for PASS, including those evaluating the effectiveness of RMMs and those mandated by the European Medicines Agency.

Il registro elettronico europeo degli studi post-autorizzativi PAS (EU PAS Register) disponibile attraverso l'European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP), avviato nel 2010, è un registro disponibile pubblicamente riguardante gli studi non interventistici successivi all'autorizzazione alla commercializzazione di un farmaco. Il registro EU PAS è una risorsa preziosa per gli studi PASS (post-authorization safety study), compresi quelli che valutano l'efficacia delle RMM e quelli commissionate dall'EMA.

Metodi e risultati

Questa è una review qualitativa degli studi che hanno valutato l'efficacia delle RMM utilizzando come fonte dei dati l'*EU PAS Register*; i dati estratti includevano il disegno dello studio, la popolazione, la dimensione del campione, le fonti di dati, le informazioni sui farmaci, il periodo di studio, le RMM, gli indicatori e la loro efficacia riportata.

Degli 872 studi presenti nel Registro, ne sono stati valutati 19 che hanno determinato l'efficacia delle RMM. Undici dei 19 studi considerati erano indagini *cross-sectional* condotte su medici specialisti, medici di medicina generale o altri operatori sanitari (HCP) e 2 includevano anche pazienti e operatori sanitari. Uno studio aveva un disegno *cross-sectional* quasi sperimentale.

Tutti le indagini erano volontaristiche e i partecipanti sono stati contattati/reclutati per la partecipazione attraverso mail, posta o telefonicamente. Due delle 11 indagini hanno valutato le rRMM (ad es. il riassunto delle caratteristiche del prodotto, RCP) e 9 le aRMM, che includevano comunicazioni dirette ai professionisti della salute (*Direct Healthcare Professional Communications*, DHPC), guide per i medici, *checklist*, materiale didattico e schede di allerta per il paziente.

Queste RMM sono state valutate utilizzando indicatori di processo quali ricezione dei materiali, comprensione, conoscenza, consapevolezza, utilizzo e comportamento. In totale, sono stati utilizzati 19 indicatori di valutazione delle RMM di cui 13 hanno avuto esito positivo, cioè si sono dimostrati efficaci. I rimanenti 6 indicatori si sono rilevati inconcludenti; 1 indicatore riguardava la comprensione e la conoscenza delle linee guida per il medico, 1 era il ricevimento del materiale didattico da parte degli operatori sanitari e gli altri 4 indicatori erano consapevolezza, uso, conoscenza e comportamento dell'uso della *checklist*, della brochure Q&A e delle schede di allerta per il paziente.

Otto delle 19 indagini incluse hanno utilizzato fonti di dati secondarie per studi sull'efficacia delle misure di rischio. Due delle 8 hanno riguardato la revisione delle cartelle cliniche elettroniche. I 6 studi rimanenti hanno utilizzato database multipli di assistenza sanitaria, che includevano l'*Aarhus University Research Database* e i registri sanitari della popolazione in Danimarca, il *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) nel Regno Unito, l'*Integrated Primary Care Information*, il database di medici di medicina generale Dutch PHARMO dell'Olanda, e il database regionale dell'Emilia Romagna dell'Italia. Sette erano studi di coorte retrospettivi, e uno era *cross-sectional*.

Tutti i 7 studi retrospettivi erano indagini di farmacoutilizzazione di cui 3 avevano un designo pre-post. Tutti gli 8 studi hanno valutato le aRMM che includevano materiale educativo, un programma di prevenzione della gravidanza, DHPC; 5 studi hanno anche valutato cambiamenti nelle eRMM (cambiamenti dell'RCP/etichetta). Queste RMM sono state valutate utilizzando indicatori di *outcome*. Tra i 23 indicatori considerati, un risultato positivo è stato raggiunto per 8 indicatori, uno era inconcludente, uno studio con un indicatore ha avuto esito positivo in un Paese ma è risultato inconcludente negli altri Stati considerati (parzialmente efficace), mentre per gli altri 13 indicatori non è stato possibile determinare la riuscita a causa delle limitate informazioni riportate. In generale, gli indicatori hanno esaminato le variazioni dell'incidenza del rischio in corso di valutazione, i parametri di monitoraggio, i pattern di consumo dei farmaci, la prevenzione della gravidanza e le prescrizioni in pazienti con controindicazioni. Tre studi con 9 indicatori hanno usato un disegno pre-post per valutare l'efficacia.

Conclusioni

La maggior parte degli studi considerati ha valutato le aRMM, e alcuni hanno valutato anche le rRMM. Studi cross-sectional sono stati utilizzati per misurare gli indicatori di processo, mentre studi che utilizzano fonti secondarie di dati sono stati progettati per misurare gli esiti degli indicatori. La metà degli indicatori di efficacia (processo e/o esito) sono stati riportati come positivi; tuttavia, per trarre conclusioni che potrebbero essere estrapolate per studi futuri sull'efficacia delle RMM, è necessaria una valutazione quantitativa dei risultati.

L'*EU PAS Register* si è rivelato una risorsa preziosa per l'identificazione di studi che valutano l'efficacia delle RMM in Europa. Esso mostra l'impatto della legislazione GVP sulla trasparenza, ed è probabile che stimolerà ulteriori discussioni in questo campo.

Questa revisione fornisce informazioni preziose per definire ulteriormente le aree in cui sono richieste indicazioni per la progettazione, i metodi, l'interpretazione e l'uso delle fonti di dati per condurre studi sull'efficacia delle misure di rischio con standard di alta qualità.