

Elena Tragni, Manuela Casula

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

Trattamento della dislipidemia nell'anziano

DRUG THERAPY OF DYSLIPIDEMIA IN THE ELDERLY

Yandrapalli S, Gupta S, Andries G, et al.

Drugs Aging, pubblicato on line il 7 gennaio 2019

RIASSUNTO

Malattie cardiovascolari aterosclerotiche e dislipidemia negli anziani

L'incidenza e la prevalenza di varie forme di malattie cardiovascolari aterosclerotiche (*Atherosclerotic Cardiovascular Disease*, ASCVD; rappresentano la combinazione di malattia cardiaca [CHD], cerebrovascolare e arteriosa periferica [PAD]) aumentano notevolmente con l'età. È importante sottolineare che l'invecchiamento è associato a modificazioni nel metabolismo e nei livelli di colesterolo che possono influenzare il rischio di ASCVD. I dati epidemiologici hanno dimostrato che i livelli di colesterolo-LDL (C-LDL) e colesterolo totale (CT) aumentano fino all'età di 60-70 anni, in relazione alla diminuzione del catabolismo e alla clearance di LDL-C, seguiti successivamente da un plateau o da una leggera diminuzione. Oltre alle alterazioni metaboliche, questa lieve diminuzione osservata nei livelli di CT con l'invecchiamento è stata anche attribuita ai decessi verificatisi in pazienti con livelli di CT più elevati, il che ha comportato la rilevazione di livelli medi di popolazione più bassi. Anche i livelli di colesterolo-VLDL aterogenico (C-VLDL) aumentano con l'età, principalmente a causa del metabolismo non ossidativo degli acidi grassi liberi negli anziani a VLDL. La dislipidemia è presente nel 25% degli uomini e nel 42% delle donne di età superiore ai 65 anni e un'abbondanza di dati disponibili dimostra una correlazione positiva tra dislipidemia e aumento del rischio cardiovascolare nella popolazione anziana.

Statine per la prevenzione secondaria

L'evidenza più forte e più coerente relativa alla riduzione degli eventi cardiovascolari mediata dall'abbassamento dei livelli di colesterolo negli anziani deriva da studi di prevenzione secondaria in pazienti con ASCVD accertato. 4S è stato il primo trial clinico su ampia scala a dimostrare l'efficacia della terapia con statine nella prevenzione secondaria. Questo studio ha randomizzato 4.444 pazienti con una storia di malattia coronarica e di dislipidemia a simvastatina 20-40 mg al giorno o a placebo. In un'analisi sul sottogruppo di soggetti di età 65-70 anni (n=1021) è stata osservata una riduzione del 34% nel rischio relativo di mortalità per tutte le cause e di eventi coronarici maggiori dopo il trattamento con

simvastatina. La riduzione assoluta del rischio nel gruppo ≥ 65 anni era più del doppio di quella osservata nel gruppo < 65 anni per entrambi gli esiti rilevati. Nell'analisi di sottogruppo dello studio CARE su 1.283 pazienti anziani di età 65-75 anni, la terapia con pravastatina era associata a una riduzione del 40% del rischio relativo di ictus, una riduzione del 32% nell'incidenza di eventi coronarici maggiori e del 45% nell'incidenza di morte per malattie coronariche rispetto al placebo. Anche nello studio LIPID l'analisi sul sottogruppo di pazienti con età > 70 anni (n=342) ha mostrato riduzioni significative (riduzione del rischio relativo del 20%) negli eventi indicativi di malattia cardiovascolare in questa coorte trattata con pravastatina 40 mg/die rispetto al placebo. Pravastatina ha ridotto il rischio di tutti gli eventi cardiovascolari e gli effetti osservati erano simili nei pazienti più anziani e in quelli più giovani. Lo studio PROSPER ha randomizzato 5804 soggetti di età 70-82 anni con una storia di malattia coronarica o fattori di rischio per malattie cardiovascolari a pravastatina 40 mg/die o a placebo. Dopo una media di 3,2 anni di follow-up, la terapia con pravastatina ha ridotto l'endpoint primario di morte per malattia coronarica del 24% e tutti gli eventi coronarici del 19%. Lo studio SAGE ha confrontato il beneficio della terapia con statine ad alta intensità *versus* statine di intensità moderata nella prevenzione secondaria. 893 pazienti con malattia coronarica di età 65-85 anni sono stati randomizzati ad atorvastatina 80 mg/die o pravastatina 40 mg al giorno. Dopo 12 mesi di terapia, i pazienti trattati con atorvastatina hanno manifestato una tendenza non significativa verso un minor numero di eventi cardiovascolari acuti maggiori e una significativa riduzione di morte per tutte le cause. Nello studio PROVE-IT di una statina ad alta intensità (atorvastatina 80 mg) rispetto a statina di moderata intensità (pravastatina 40 mg), il beneficio relativo di atorvastatina è stato superiore rispetto a pravastatina tra i pazienti di età ≥ 70 anni rispetto ai pazienti più giovani. Lo studio di prevenzione secondaria SPARCL ha valutato il rischio di ictus fatale e non fatale ricorrente in pazienti randomizzati ad atorvastatina 80 mg o a placebo. In un'analisi sul sottogruppo di 2.249 pazienti con età ≥ 65 anni, il trattamento con atorvastatina era associato a significative riduzioni del 21% per quanto riguarda il rischio relativo di ictus o attacco ischemico transitorio, del 32% per gli eventi coronarici maggiori, del 39% per qualsiasi evento CHD e del 45% per le procedure di rivascolarizzazione, rispetto al placebo.

Statine per la prevenzione primaria

L'efficacia delle statine per la prevenzione primaria nei pazienti di età inferiore ai 75 anni è ben stabilita sulla base di più studi clinici randomizzati che hanno rilevato che questi farmaci riducono il rischio relativo di eventi

cardiovascolari maggiori del 20-30%. La maggior parte delle evidenze disponibili per il loro uso di statine nella prevenzione primaria degli eventi ASCVD in individui di età superiore a 75 anni deriva da analisi di sottogruppi di studi più ampi. AFCAPS/TexCAPS (*Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*) è stato il primo trial di prevenzione primaria che ha incluso anche pazienti anziani. Questo studio ha randomizzato 6.605 pazienti, senza storia pregressa di malattie cardiovascolari, a lovastatina 20-40 mg/die o a placebo. La percentuale di adulti con età ≥ 65 anni era del 22%. Dopo 5,2 anni di follow-up lovastatina ha ridotto del 37% l'incidenza di primi eventi CHD maggiori acuti, definiti come infarto miocardico fatale o non fatale, angina instabile o morte cardiaca improvvisa, e del 30% nel sottogruppo degli anziani. Uno studio clinico randomizzato più ampio, ASCOT-LLA ha mostrato un beneficio significativo di atorvastatina 10 mg rispetto a placebo sugli eventi CHD nel sottogruppo di 6570 pazienti anziani (>60 anni) con ipertensione e altri tre fattori di rischio cardiovascolare. La riduzione del rischio relativo dell'end point in questo sottogruppo è stata del 36%. Un'analisi per sottogruppi dello studio CARDS ha mostrato che in 1.129 pazienti diabetici di età 65-75 anni, senza malattie cardiovascolari al basale, il trattamento con atorvastatina 10 mg/die era sicuro e in grado di ridurre il rischio di primi eventi indicanti CHD maggiori del 38% rispetto a placebo. In un'analisi *post-hoc* dello studio MEGA effettuato su pazienti giapponesi con iperlipidemia lieve o moderata, pravastatina 10-20 mg/die ha ridotto il rischio relativo di malattie cardiovascolari di quasi il 30-40% in modo coerente tra i gruppi di età per gli uomini. Nei soggetti di sesso femminile, la riduzione del rischio era maggiore nelle fasce più anziane rispetto a quelle più giovani. Lo studio JUPITER ha coinvolto un gran numero di pazienti anziani di età ≥ 70 anni senza malattie cardiovascolari ($n=5.695$) randomizzati a rosuvastatina o a placebo. In questo sottogruppo si è osservata una riduzione significativa dell'incidenza di infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, ospedalizzazione per angina instabile, procedura di rivascularizzazione arteriosa o morte per cause cardiovascolari. Savarese et al. hanno condotto una metanalisi di otto studi clinici randomizzati di prevenzione primaria con statine che comprendevano 24.674 persone di età ≥ 65 anni (età media 73 anni) senza malattie cardiovascolari. In oltre 3,5 anni di follow-up, rispetto al placebo, le statine hanno determinato una riduzione del rischio di infarto miocardico del 39,4%, di ictus del 23,8%, con una tendenza non significativa ma favorevole alla riduzione della mortalità. Nella metanalisi di Teng et al. di otto studi randomizzati con 25.952 soggetti di età ≥ 65 anni, le statine hanno ridotto in modo significativo i rischi di eventi cardiovascolari maggiori, infarto miocardico non fatale e totale.

Ezetimibe

La sicurezza e l'efficacia della combinazione statina/ezetimibe nei pazienti più anziani (≥ 65 anni di età) sono state valutate in diversi studi. In un'analisi aggregata di quattro studi clinici randomizzati multicentrici, la combinazione dei due farmaci ha dimostrato una maggiore

efficacia nel ridurre i livelli plasmatici di C-LDL indipendentemente dal gruppo di età (<65 vs ≥ 65 anni; <75 vs ≥ 75 anni), con un profilo di sicurezza generale simile a quelli delle statine in monoterapia. Nello studio VYTELD, 1.289 pazienti anziani sono stati assegnati in modo casuale a ricevere ezetimibe/simvastatina (dose 10/20 mg o 10/40 mg/die) o atorvastatina (10, 20 o 40 mg/die). I ricercatori hanno trovato che la combinazione ezetimibe/simvastatina ha prodotto riduzioni significativamente maggiori di CT, colesterolo non-HDL, apolipoproteina B e di tutti i rapporti lipidi/lipoproteine rispetto al solo trattamento con atorvastatina. Tale effetto era coerente in tutti i sottogruppi di età. L'associazione dei due principi ipolipemizzanti era anche generalmente sicura e ben tollerata, infatti si è osservata un'incidenza simile di eventi avversi e del tasso di interruzione a quelli di atorvastatina. Nel trial IMPROVE-IT, pazienti con sindrome coronarica acuta sono stati randomizzati a ricevere simvastatina 40 mg/die più ezetimibe 10 mg/die o simvastatina 40 mg/die più placebo. Il trattamento di combinazione era associato a una riduzione del 20% dell'incidenza dell'endpoint primario (composito di morte cardiovascolare, evento CHD maggiore o ictus non fatale) nella fascia di età ≥ 75 anni rispetto a una riduzione del 3% nella fascia di età <75 anni.

Inibitori della propeptidasi della convertasi subtilisina/kexin tipo 9

In un'analisi aggregata di studi di fase II, III e studi in aperto su una sottopopolazione anziana di età ≥ 65 anni ($n=1.779$) e su una di età ≥ 75 anni ($n=223$) è stato dimostrato che evolocumab possiede un'efficacia simile nella riduzione del C-LDL (60%) rispetto al controllo. Eventi avversi, tra cui mialgia e eventi neurocognitivi, avevano un'incidenza simile tra i due gruppi di esposizione in entrambe le sotto-coorti di età. Nello studio FOURIER, il trattamento con evolocumab era associato a una riduzione del 15% nell'endpoint primario composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus, ospedalizzazione per angina instabile o rivascularizzazione coronarica. Il beneficio di evolocumab era consistente nei diversi sottogruppi di età (<65 e ≥ 65 anni).

Conclusioni

L'età è un importante fattore di rischio per ASCVD e, con l'invecchiamento della popolazione, diventa imperativo ottimizzare i fattori di rischio cardiovascolare per ridurre il carico di ASCVD. La dislipidemia è uno dei più forti fattori di rischio per lo sviluppo di ASCVD, e il trattamento della dislipidemia per la prevenzione primaria e secondaria dell'aterosclerosi è un aspetto di fondamentale importanza dell'assistenza sanitaria nella popolazione anziana. Mentre la modificazione dello stile di vita rimane il primo passo per gestire la dislipidemia, la maggior parte dei pazienti richiederà comunque una terapia farmacologica. Le statine continuano a rappresentare il trattamento gold standard in prevenzione primaria e secondaria, con un'abbondanza di evidenze cliniche a supporto. Le statine hanno un beneficio inequivocabile nel ridurre il rischio di ASCVD tra i diversi gruppi di età in prevenzione secondaria, mentre il vantaggio di questi farmaci in pre-

venzione primaria negli anziani con età >75 anni è meno consolidato. Tuttavia, gli autori di questa revisione sono fermamente convinti che le statine debbano essere prese in considerazione anche per la prevenzione primaria negli individui più anziani, indipendentemente dall'età, dopo un processo decisionale condiviso e informato che tiene conto di comorbidità, politerapia, fragilità e potenziali effetti avversi. La maggior parte degli studi sull'uso di statine che hanno avuto un esito positivo hanno avuto un follow-up medio di 5-6 anni e, quando si considera di prescrivere una statina nell'anziano, l'aspettativa di vita e il rischio competitivo di morte dovrebbero aiutare a decidere se il paziente vivrà abbastanza a lungo da beneficiare del farmaco. Le terapie combinate dovrebbero essere considerate per facilitare l'uso di dosi tollerabili. Ezetimibe e gli inibitori di PCSK9, aggiunti alla terapia con statine, hanno migliorato gli esiti cardiovascolari ottimizzando le frazioni lipidiche aterogeniche. Tuttavia, i dati relativi alla sicurezza e all'efficacia di questi farmaci negli anziani sono attualmente limitati. Future indagini sulle terapie dislipidemiche nella prevenzione di ASCVD dovrebbero includere un numero adeguato di pazienti anziani per identificare i farmaci in monoterapia o in combinazione ottimali con un elevato rapporto beneficio-rischio.

Valutazione e comparazione dell'efficacia dei farmaci nei bambini

COMPARING DRUG EFFECTIVENESS IN CHILDREN: A SYSTEMATIC REVIEW

Dukanovic J, Osokogu OU, Patel K, et al.

Pharmacoepidemiol Drug Saf 2018; 27: 1295-1301

RIASSUNTO

Introduzione

I trial clinici controllati randomizzati (RCT) generano evidenze importanti sull'efficacia dei farmaci, ma tali risultati potrebbero non essere generalizzabili alla pratica clinica di routine. I bambini sono stati raramente inclusi negli RCT prima dei regolamenti pediatrici nell'Unione europea (2007) e negli Stati Uniti (2002), e di conseguenza spesso mancano evidenze sugli effetti dei farmaci più vecchi (e più frequentemente usati), il che porta a un'alta frequenza d'uso di farmaci al di fuori della licenza (*off-label*). La prescrizione si basa quindi sull'estrapolazione del medico dai dati sugli adulti, sebbene i bambini siano diversi in molti processi fisiologici come pH gastrico, composizione corporea, concentrazioni enzimatiche e filtrazione glomerulare a causa della maturazione degli organi, con un conseguente e importante impatto sulla farmacocinetica e farmacodinamica dei farmaci; pertanto, le formulazioni esistenti non sempre sono adeguate o portano a un profilo farmacocinetico simile. Per affrontare la scarsa conoscenza sull'efficacia dei farmaci nei bambini, si dovrebbero produrre evidenze migliori per supportare la prescrizione farmacologica di routine in pediatria. Pertanto, in mancanza di dati di efficacia adeguati, la ricerca comparativa sull'efficacia clinica è particolarmente importante per questa popolazione.

Metodi

Scopo dello studio era di valutare lo stato attuale della ricerca comparativa sull'efficacia clinica in pediatria, le potenziali lacune e le aree di miglioramento. Sono stati ricercati in Embase e Medline gli articoli rilevanti dall'inizio della disponibilità a febbraio 2015. Sono stati screenati sequenzialmente titoli, abstract e testi completi, con una validazione indipendente. Sono stati estratti i dati riguardanti le informazioni generali e i metodi di studio inclusa l'analisi statistica. La qualità dello studio è stata valutata utilizzando la *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS). I farmaci ricercati sono stati classificati e confrontati con i dati sulla prevalenza dell'uso pediatrico di tali farmaci.

Risultati

Dopo la revisione del testo completo, sono stati inclusi nella metanalisi 164 articoli. La maggior parte di questi studi provenivano dal Nord America (46,7%), Europa (29,7%) e Asia (15,2%). Nel 53,0% degli studi, la fonte di finanziamento non era stata riportata. I finanziamenti pubblici e privati sono stati riportati rispettivamente nel 17,1% e nel 15,9%, mentre il 7,3% degli studi ha

dichiarato di non aver ricevuto alcun finanziamento. Il disegno dello studio era stato riportato nel 47,6%. Gli studi di coorte erano i più comuni (90,8%) mentre i casi-controllo, le serie di casi autocontrollati e i disegni crossover dei casi rappresentavano rispettivamente il 4,0%, l'1,0% e l'1,0%. Più della metà degli studi (65,8%) ha incluso esclusivamente la popolazione pediatrica; i rimanenti adulti e bambini. I gruppi di età pediatrica più frequentemente studiati sono stati i bambini (74,4%) e gli adolescenti (72%); i gruppi di età meno rappresentati infanti (45,1%) e neonati (31,1%).

La classe di farmaci più frequentemente studiata è stata quella degli antibatterici per uso sistemico (ATC J01) (11,4%), seguita da psicolettici (ATC N05) e antiepilettici (ATC N03). I principi attivi più frequentemente analizzati in queste classi farmacologiche sono stati cloramfenicolo, diazepam e fenobarbital. Quando l'analisi è stata eseguita per sottogruppi di età, è stata osservata una differenza solo nei neonati. Le classi di farmaci più frequentemente studiate in questo sottogruppo sono stati gli antiepilettici (ATC N03), seguiti dagli antibatterici per uso sistemico (ATC J01) e antimicotici per uso sistemico (ATC J02). Per circa metà dei farmaci studiati nelle analisi nordamericane l'uso era in *off-label*. Le relazioni dose-risposta sono state valutate solo nel 12,2% degli studi, che includevano antielmintici, antibatterici per uso sistemico e psicolettici. Tra la classifica delle classi di farmaci per prevalenza d'uso come riportato in letteratura e la frequenza delle pubblicazioni sull'efficacia clinica, il gap maggiore può essere osservato per analgesici (ATC N02) e farmaci per le malattie ostruttive delle vie aeree (ATC R03), antinfiammatori e antireumatici (ATC M01) nonché per i preparati nasali (ATC R01) che sono tutti frequentemente utilizzati nella popolazione pediatrica ma raramente studiati nella ricerca comparativa di efficacia. D'altra parte, per classi di farmaci come agenti antineoplastici (ATC L01) e immunosoppressori (ATC L04) per i quali la prevalenza dell'uso è bassa, studi comparativi sull'efficacia sono stati condotti frequentemente.

Più della metà degli studi (60,4%) ha esaminato solo risultati intermedi. Gli esiti clinici sono stati studiati nel 27,4% degli studi, mentre il 12,2% degli studi ha esaminato sia gli esiti clinici che quelli intermedi. Esiti multipli sono stati studiati nel 56,1% degli studi. Il numero medio di risultati esaminati era 2 (IQR: 1-3).

La maggior parte degli studi era basata sul riutilizzo retrospettivo di dati raccolti per altri scopi (79,3%). L'esatta fonte di dati per esposizione ed esito non è stata chiaramente indicata nel 22,5% e 14,0% degli studi, rispettivamente. Per gli studi che riportavano l'origine dei dati, le cartelle mediche cartacee sono state la fonte di dati più frequentemente utilizzata sia per l'esposizione (48,8%) che per l'esito (57,9%). I dati sui *claim* sono stati utilizzati nel 10,0% degli studi, mentre le cartelle cliniche dei medici di base solo nel 3,7% degli articoli per esposizione e nel 3,0% per l'esito.

L'aggiustamento per il confondimento è stato applicato nel 52,4% degli studi, rispettivamente mediante restrizione, adattamento e aggiustamento per *propensity score* nel 12,8%, 14,0% e 8,5% degli studi. La restri-

zione, l'appaiamento, i *propensity score* e altri metodi di aggiustamento per i confondenti non si escludevano a vicenda, vale a dire che lo studio poteva avere più aggiustamenti per il confondimento. L'aggiustamento utilizzando le variabili strumentali non è stato applicato in alcun studio.

Discussione

Il numero assoluto di studi farmacoepidemiologici incentrati sull'efficacia comparativa nei bambini è ancora molto basso, sebbene sia cresciuto nel decennio precedente. La maggior parte degli studi proviene dal Nord America e dall'Europa, risultante quindi da contesti ad alto reddito. Inoltre, l'introduzione del *Best Pharmaceuticals for Children Act* (BPCA) nel 2002 (e modificato nel 2007) negli Stati Uniti e del *The Pediatric Regulation* nel 2007 in Europa potrebbe aver stimolato la ricerca farmacoepidemiologica pediatrica, anche se il focus era sui trial clinici.

Sulla base della revisione sistematica e dei risultati riportati, si può concludere che l'efficacia clinica comparativa nella farmacoepidemiologia pediatrica è fortemente sottosviluppata, sottolineando il grande potenziale disponibile per migliorare le nostre conoscenze sugli effetti dei farmaci nei bambini. Molti farmaci frequentemente utilizzati sono carenti di studi di efficacia adeguati e la ricchezza e potenzialità dei grandi dati disponibili non sono adeguatamente sfruttate. I fattori quali la gravità della malattia e la frequenza degli eventi avversi hanno certamente influenzato il numero di studi fino ad oggi, e continueranno a pesare nel futuro. Tuttavia, si dovrebbe considerare che gli studi osservazionali, in particolare con lo sviluppo e l'espansione di database, nonché con i nuovi metodi di ricerca, forniscono un'ottima piattaforma per studiare i farmaci di uso comune in pediatria. Questa recensione ha evidenziato la sottoutilizzazione di tale piattaforma. Inoltre, solo pochi articoli hanno studiato la relazione dose-effetto, sebbene la mancanza di evidenze scientifiche riguardo al dosaggio di medicinali nei bambini sia una preoccupazione riconosciuta. Un approccio multidisciplinare nella progettazione di studi sull'efficacia pediatrica potrebbe evidenziare e quindi studiare le diverse aree in cui esistono lacune. La collaborazione tra farmacoepidemiologi, pediatri e farmacologi clinici pediatrici, così come la disponibilità di ulteriori finanziamenti, dovrebbero essere potenziate per migliorare la quantità e la qualità degli studi, con ricadute positive sul corretto utilizzo dei farmaci nei bambini.

Costo-efficacia dei trattamenti per il dolore neuropatico

COST-EFFECTIVENESS OF TREATMENT OPTIONS FOR NEUROPATHIC PAIN: A SYSTEMATIC REVIEW

Ruiz-Negrón N, Menon J, King JB, et al.
Pharmacoeconomics, pubblicato on line
 il 19 gennaio 2019

RIASSUNTO

Introduzione

Il dolore neuropatico è una conseguenza diretta di una lesione o di una malattia che colpisce il sistema somatosensoriale. Molte condizioni cliniche influenzano il sistema nervoso e possono causare dolore neuropatico, tra cui diabete, sclerosi multipla, trauma, HIV, cancro, nevralgia del trigemino e infezioni da *herpes zoster*. Di queste, due frequentemente descritte in letteratura sono la neuropatia diabetica dolorosa (*painful diabetic neuropathy*, PDN) e la nevralgia post-herpetica (*post-herpetic neuralgia*, PHN).

Il dolore neuropatico riduce sostanzialmente la qualità della vita dei pazienti. Diverse classi di farmaci sono efficaci nel trattamento del dolore neuropatico causato da PHN e PDN, tra cui pregabalin, gabapentin, antidepressivi triciclici (TCA), duloxetina, altri anticonvulsivanti e farmaci topici. Tuttavia, non esiste un chiaro consenso sui trattamenti di prima linea.

Metodi

È stata effettuata una ricerca nei database Embase, MEDLINE, Cochrane CENTRAL e in altri sette database per identificare le analisi di costo-efficacia (*cost-effectiveness analysis*, CEA) che riportavano costi, benefici per la salute (es. anni di vita aggiustati per qualità o per disabilità) e statistiche riassuntive, come rapporti di costo-efficacia incrementali, per i trattamenti del dolore neuropatico. Sono stati esclusi studi che riportavano patologie diverse dal dolore neuropatico, quelli per i quali non era disponibile il testo completo (ad es. estratti di conferenze), studi non scritti in inglese o non pubblicati su riviste sottoposte a revisione paritaria, review narrative, editoriali e documenti opinionistici. La revisione di titoli, abstract e articoli e l'estrazione dei dati sono state effettuate da due revisori indipendenti, con il contributo di un terzo revisore in caso di disaccordo. I costi medi, i benefici per la salute e le statistiche riassuntive sono stati riportati e confrontati qualitativamente tra gli studi, stratificando in base all'orizzonte temporale considerato. I driver di costo-efficacia sono stati valutati utilizzando analisi di sensibilità unidirezionali.

Risultati

In totale, 22 studi sono stati identificati e inclusi in questa revisione sistematica. La maggior parte degli studi aveva valutato l'efficacia in termini di costi delle varie linee di trattamento solo per PDN (N=6), solo per PHN (N=6), o per PDN o PHN (N=4). La maggior parte degli

studi inclusi aveva utilizzato la prospettiva economica del pagatore dei servizi sanitari, altri il solo punto di vista di impatto sociale (N=1) o erano state considerate entrambe le prospettive (N=3). Gli studi erano stati effettuati in diverse parti del mondo: 7 negli Stati Uniti, 4 nel Regno Unito, 3 in Spagna.

I trattamenti messi a confronto nelle CEA variavano notevolmente tra gli studi. Complessivamente, in media erano stati messi a confronto due trattamenti per studio, solo 5 studi avevano confrontato quattro o più terapie. Il trattamento esaminato più frequentemente era pregabalin (N=19), seguito da gabapentin (N=12) e dalla cura abituale o un mix di scelte di trattamento (N=7). Solo due studi avevano considerato la terapia con oppioidi come intervento primario. Tutti gli studi inclusi avevano utilizzato un modello analitico decisionale per stimare costi e benefici per la salute; nella metà degli studi si trattava di un modello di transizione dello stato di salute (es. Markov) (N=11), per gli altri un albero decisionale (N=9) o un modello di simulazione stocastica (N=2).

L'orizzonte temporale valutato dagli studi variava in modo significativo: 9 studi avevano esaminato orizzonti temporali ≤ 3 mesi, 5 studi 6 mesi e i rimanenti ≥ 1 anno. Il modo in cui il beneficio del trattamento nel dolore neuropatico era definito e applicato nei modelli era per lo più derivato dalla letteratura pubblicata e differiva ampiamente tra gli studi inclusi.

I rapporti incrementali di costo/efficacia (*Incremental Cost/Effectiveness Ratio*, ICER) riportati dagli studi con un orizzonte temporale ≤ 3 mesi variavano notevolmente. Ciò è dovuto in parte alle differenze tra i Paesi nelle valute e nei sistemi di pagamento e di assistenza sanitaria. In studi con un orizzonte temporale ≤ 3 mesi, tutti i trattamenti risultavano dominati da un'alternativa in almeno un'analisi, ad eccezione di duloxetina e TCA (es. amitriptilina e desipramina).

Duloxetina era inclusa solo in due studi con un orizzonte temporale ≤ 3 mesi; in entrambi era riportato che il trattamento con questo farmaco è costo-efficace rispetto alle soglie di *willingness-to-pay* (WTP). Andamenti simili sono stati osservati con un orizzonte temporale di 6 mesi (gli ICER variavano da "dominato" a circa €3000 per anno di vita aggiustato per la qualità [QALY] guadagnato) e di ≥ 1 anno (gli ICER variavano da "dominato" a 126.000 corone svedesi per QALY guadagnato). Tuttavia, in analisi con orizzonti temporali più lunghi erano stati inclusi altri tipi di farmaci (ad es. bendaggio con lidocaina, cerotto con capsaicina, tramadolo). Nella maggior parte degli studi, considerando tutti gli orizzonti temporali, i TCA o le "cure abituali" erano l'alternativa meno costosa, sebbene le stime di efficacia variassero drasticamente.

In definitiva, le differenze nelle prospettive di studio, nelle strutture dei modelli e nelle ipotesi hanno fatto sì che nessun singolo trattamento sia risultato il più costo-efficace in tutti gli studi. Tuttavia, in quattro dei sette studi condotti dal punto di vista del pagatore negli Stati Uniti, gli antidepressivi triciclici erano la scelta di trattamento preferita, a una soglia WTP di \$ US 50.000 per QALY.

Solo 14 studi hanno riportato i risultati delle analisi di sensibilità *one-way*. I principali parametri che influenzavano il modello erano i valori di utilità, il beneficio nel dolore, i costi dei farmaci e l'assistenza medica.

Discussione

I risultati di questa revisione sistematica evidenziano l'eterogeneità risultata dai rapporti di costo-efficacia, attualmente pubblicati, sulle scelte di trattamento del dolore neuropatico. Sebbene la qualità complessiva delle pubblicazioni andasse da moderata ad alta, risultavano carenze sulla conduzione e sulla descrizione dei risultati delle analisi di sensibilità. I fattori chiave di costo-efficacia erano i valori di utilità e la probabilità di riduzione del dolore, ma risultava difficile fare confronti tra gli studi e generalizzazioni. Le CEA sul dolore neuropatico potrebbero trarre beneficio da una metodologia più standardizzata e da una migliore reportistica, per consentire confronti più facili e maggiormente affidabili tra gli studi. La standardizzazione degli approcci di modellazione delle CEA consentirà la sintesi delle stime di costo-efficacia per studi futuri.