

Elena Tragni, Manuela Casula

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

Prescrizione razionale in età pediatrica: revisione degli strumenti di valutazione

PAEDIATRIC RATIONAL PRESCRIBING: A SYSTEMATIC REVIEW OF ASSESSMENT TOOLS

Corrick F, Conroy S, Sammons H, Choonara I
Int J Environ Res Public Health 2020; 17(5) pii: E1473

Introduzione

La prescrizione razionale è stata definita dalla Organizzazione Mondiale della Sanità come la situazione in cui “i pazienti ricevono le medicine appropriate, nei dosaggi che corrispondono alle loro personali esigenze, per un adeguato periodo di tempo ed al più basso costo sia per loro che per la comunità”. La prescrizione irrazionale ha degli impatti ad ampio raggio, da reazioni avverse al farmaco e progressione della malattia gestita in modo inappropriato, ai costi aggiuntivi per l'assistenza sanitaria del Sistema, alla resistenza antimicrobica.

Gli anziani sono stati identificati come un gruppo vulnerabile alla prescrizione irrazionale a causa di più fattori, compresa la frequente presenza di comorbidità e politerapia, l'assistenza ricevuta in molti *setting* differenti, e l'effetto dell'invecchiamento sulle proprietà dei farmaci. Molte sfide simili esistono nella medicina pediatrica, con cambiamenti ben riconosciuti nella fisiologia e nel metabolismo durante la crescita e lo sviluppo, che hanno degli impatti significativi nella farmacocinetica in bambini di età differenti. Inoltre, anche i bambini possono ricevere farmaci in un certo numero di *setting* diversi, tra cui medicina generale, pronto soccorso, ambulatori, reparti pediatrici ospedalieri. Questo vuol dire che prescrittori con vari livelli di esperienza e pratica pediatrica possono essere responsabili della prescrizione. L'appropriatezza prescrittiva è stata scarsamente studiata nei pazienti pediatrici, un contesto fortemente carente in termini di evidenze scientifiche. Il fine di questa review è stato quello di effettuare una revisione sistematica degli strumenti di prescrizione razionale in età pediatrica, per poter produrre una descrizione comprensiva degli strumenti disponibili per misurare la prescrizione razionale nei bambini.

Metodi

È stata condotta una ricerca sistematica di letteratura in diversi database (MEDLINE, EMBASE, CINAHL e IPA) dalla prima disponibilità fino a luglio 2019 per tutti gli strumenti di prescrizione pediatrica pubblicati. Le caratteristiche degli strumenti che sono state registrate includevano metodo di sviluppo, tipi di criterio, aspetti di prescrizione razionale oggetto dello strumento e *setting* sanitari di utilizzo.

Risultati

La ricerca ha identificato tre strumenti di prescrizione razionale pediatrica: lo strumento POPI (*Pediatrics: Omissions of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions*), lo strumento POPI (UK) modificato e gli indicatori di prescrizione potenzialmente inappropriati per i bambini (PIPc). Tutti e tre gli strumenti sono esempi di strumenti di prescrizione razionale espliciti o misti e sono costituiti da una serie di criteri espliciti che definiscono prescrizioni potenzialmente inadeguate (PIP) e omissioni potenzialmente inadeguate (PIO).

Lo strumento POPI venne sviluppato nel 2014 utilizzando le linee guida francesi, americane e inglesi, ed è stato convalidato nella pratica clinica. Comprende 105 criteri (80 PIP e 25 PIO) classificati dagli autori in base a condizioni cliniche così raggruppate: malattie varie, problemi digestivi, problemi occhi-naso-bocca e polmonari, problemi dermatologici e disordini neuropsichiatrici. I gruppi sono stati ulteriormente divisi per particolari sintomi o condizioni. I criteri coprono una serie di aspetti della prescrizione inappropriata, tra cui l'over-prescrizione, la under-prescrizione e quasi tutte le modalità di prescrizione errata, tranne le interazioni farmaco-cibo. La metodologia utilizzata per sviluppare lo strumento POPI fu creata in modo da corrispondere strettamente allo sviluppo dei criteri STOPP/START, e fu sviluppata in parte con il metodo del consenso di Delphi. L'uso dello strumento POPI non è specificamente limitato ad un particolare *setting* clinico. La popolazione pediatrica non è esplicitamente definita dagli autori ma alcune affermazioni sono specifiche per l'età.

Lo strumento POPI (UK) modificato fu sviluppato nel 2017 allo scopo di applicare lo strumento POPI nella pratica britannica. Alcuni farmaci identificati nei criteri originali POPI non sono in uso abituale o non sono disponibili nel Regno Unito, mentre alcuni criteri sono direttamente in conflitto con le linee guida cliniche nazionali del Regno Unito. In confronto ai criteri originali, 49 criteri non sono stati modificati. Lo strumento POPI (UK) modificato include 80 parametri, distinti nelle stesse categorie dello strumento originale. I criteri includono 60 PIP e 20 PIO.

Il PIPc fu sviluppato con un metodo di consenso di Delphi a due turni, con un gruppo di esperti provenienti dall'Irlanda e dal Regno Unito e comprende 12 criteri di potenziali prescrizioni irrazionali o omissioni, categorizzati secondo 4 sistemi fisiologici: respiratorio, gastrointestinale, dermatologico e neurologico. Sette criteri descrivono le PIP con potenziali pratiche di sovraprescrizione o errata prescrizione, cinque sono relativi a PIO.

Il PIPc è uno strumento che è stato progettato specificamente per l'applicazione in *setting* di cura primaria. A

differenza dello strumento POPI, è stato sviluppato per essere applicato senza l'accesso alle informazioni cliniche, cioè può essere usato per valutare i dati provenienti da grandi database di prescrizioni, in cui le informazioni cliniche sono spesso omesse o limitate. Gli unici aspetti delle prescrizioni irrazionali non contenuti nel PIPc ma coperti dal POPI sono le prescrizioni errate nel dosaggio o nella durata, e la duplicazione terapeutica. Gli autori del PIPc definiscono la popolazione pediatrica come bambini sotto i 16 anni.

Conclusioni

Questa analisi sistematica della letteratura ha individuato tre strumenti di prescrizione razionali per la pratica pediatrica, il PIPc, lo strumento POPI, e lo strumento POPI (UK) modificato. Ulteriori lavori di comparazione della sensibilità degli strumenti per determinare le prescrizioni razionali e delle loro utilità nei vari *setting* clinici sarebbero informativi. Inoltre, sarebbe utile valutare se le percentuali più elevate di prescrizione irrazionale rilevate dagli strumenti siano associate a risultati di salute più scarsi o ad un aumento dei tassi di eventi avversi.

Metanalisi dell'utilità del trattamento con statine in soggetti over 75 in prevenzione primaria

META-ANALYSIS OF USEFULNESS OF TREATMENT OF HYPERCHOLESTEROLEMIA WITH STATINS FOR PRIMARY PREVENTION IN PATIENTS OLDER THAN 75 YEARS

Kostis JB, Giakoumis M, Zinonos S, et al.

Am J Cardiol 2020; S0002-9149(20)30061-8

Introduzione

Le statine sono state usate con successo per ridurre il rischio di malattie cardiovascolari per oltre 30 anni e sono diventate uno degli interventi farmacologici più comprovati per le malattie cardiovascolari aterosclerotiche. Le attuali linee guida dell'*American College of Cardiology/American Heart Association* non raccomandano l'uso di statine per la prevenzione primaria nei pazienti di età ≥ 75 anni. La Task Force 2019 per la gestione delle dislipidemie della Società Europea di Cardiologia (ESC) e della Società Europea di Aterosclerosi (EAS) ha incluso una raccomandazione di livello IIb secondo cui "l'inizio del trattamento con statine per la prevenzione primaria nei pazienti di età ≥ 75 anni può essere preso in considerazione in caso di rischio alto o molto alto". Inoltre, vi è incertezza in merito alla sicurezza dei farmaci, possibili interazioni, politerapia e problemi di onere finanziario. Per ovviare alla mancanza di informazioni sufficienti sull'uso delle statine per la prevenzione primaria nelle persone di età ≥ 75 anni, sono stati analizzati 35 studi clinici randomizzati utilizzando un approccio bayesiano.

Metodi

È stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura su MEDLINE, EMBASE e *Cochrane Library* fino ad agosto 2019. Sono stati inclusi nell'analisi studi clinici randomizzati pubblicati in inglese con placebo o terapia abituale come controllo e con *outcome* di morte per tutte le cause.

Sono stati selezionati 35 studi controllati randomizzati. Dei 35 studi, 25 includevano dati di pazienti con età superiore a 75 anni così come di età inferiore ai 75 anni, e 14 studi presentavano solamente dati di pazienti con età inferiore ai 75 anni. In totale, 192.079 pazienti (con 18.260 decessi) sono stati inclusi nelle analisi e suddivisi in 2 gruppi: pazienti di 75 anni di età o più giovani vs pazienti con età superiore a 75 anni. Gli studi sono stati analizzati utilizzando sia l'approccio frequentista che quello bayesiano.

Risultati

Per tutte le cause di morte, l'analisi frequentista non ha indicato un effetto significativo del trattamento con statine nei pazienti di età ≥ 75 anni ($p=0,16$). Al contrario, usando l'analisi bayesiana, l'intervallo di confidenza al 95% era inferiore a 0 e ciò è indicativo di un effetto.

Usando questo approccio, c'era una probabilità del 95% che i pazienti più anziani avessero un tasso di mortalità più basso in seguito al trattamento con statine rispetto a quelli non trattati con questi farmaci ($p=0,03$). Il numero di pazienti con età ≥ 75 anni era di 14.483, con un'età media di 78,8 anni. Di questi pazienti, 3.189 sono morti. Inoltre, si sono verificati nei partecipanti i seguenti eventi non fatali: 840 infarti del miocardio (5,8%), 339 interventi coronarici percutanei/innesto di bypass dell'arteria coronarica (2,3%), 510 ictus (3,5%). L'analisi bayesiana era significativa al valore $p=0,03$ mentre l'analisi frequentista non era significativa ($p=0,16$).

Discussione

Il risultato principale di questo report è che l'analisi bayesiana delle evidenze disponibili indica che i pazienti di età superiore ai 75 anni con ipercolesterolemia dovrebbero usare statine per la prevenzione cardiovascolare primaria.

Le attuali linee guida per la gestione dell'ipercolesterolemia sia negli Stati Uniti che in Europa non raccomandano le statine in prevenzione primaria per le persone anziane. Il motivo principale di questa mancanza di raccomandazioni per il trattamento era che non c'erano sufficienti dati da studi clinici per raccomandare il trattamento in questo sottogruppo di popolazione, come supportato dall'analisi frequentista qui riportata. La valutazione sull'insorgenza di eventi avversi alle statine, come interazioni farmacologiche, sintomi muscoloscheletrici, epatotossicità, diabete e ictus emorragico, era al di fuori dello scopo di questo studio, poiché essi si verificano sia nei pazienti più giovani che in quelli di età ≥ 75 anni. Al contrario, la demenza è stata riportata in pazienti over75, ma non nei pazienti più giovani che usano statine e alcune persone più anziane hanno sviluppato perdita di memoria o confusione. Questo rischio appare infondato poiché non è stato osservato alcun aumento nel tasso di demenza o decremento nelle capacità cognitive negli studi clinici randomizzati e negli studi osservazionali.

In conclusione, l'analisi frequentista degli studi clinici controllati randomizzati su pazienti di età ≥ 75 anni in cui la terapia con statine per la prevenzione primaria è stata confrontata con il placebo o la cura abituale indica una differenza non significativa nella mortalità tra casi (trattati con statine) e controlli (trattati con placebo o terapia abituale, $p=0,16$). L'analisi bayesiana ha indicato invece un beneficio statisticamente significativo ($p=0,03$) e clinicamente rilevante del trattamento con statine per la prevenzione primaria nei pazienti di età ≥ 75 anni rispetto al controllo. Questo dovrebbe essere considerato nelle linee guida future.