

Elena Tragni, Manuela Casula

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

## Rischio cardiovascolare dei FANS

Bello AE, Holt RJ

**Cardiovascular Risk with Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Clinical Implications**

*Drug Safety 2014; 37:897-902*

### INTRODUZIONE

La prescrizione di terapie con antinfiammatori non steroidei (FANS) è molto diffusa negli Stati Uniti, riflettendo l'invecchiamento della popolazione e il contemporaneo e conseguente aumento delle malattie muscolo-scheletriche, in particolare osteoartrite (OA) e artrite reumatoide (AR). Nel periodo ottobre 2011 - settembre 2012, per i primi cinque FANS sono state vendute quasi 86 milioni di prescrizioni a 44 milioni di pazienti. I livelli di utilizzo e di accettazione riflettono le proprietà anti-infiammatorie ed analgesiche ben note di questi agenti. In passato la ricerca ha dimostrato che questi effetti positivi sono associati all'inibizione dell'infiammazione mediata dalla ciclossigenasi (COX)-2 in contrapposizione alla COX-1, che è l'enzima responsabile della sintesi costitutiva delle prostaglandine che, fra l'altro, protegge il tratto gastrointestinale (GI) e agisce sull'omeostasi delle piastrine. Poiché i FANS prototipici bloccano sia la COX-1 che la COX-2 a vari livelli, si possono prevedere sia effetti positivi (anti-infiammatori/analgesici) che negativi (sanguinamento/complicazioni GI). È apparso evidente proseguire la ricerca sull'ipotesi COX-2 (privilegiando l'inibizione della COX-2 rispetto a quella della COX-1) per individuare modi più efficaci e sicuri di bilanciare rischi-benefici dei FANS; in questa fase si è arrivati a formulare alcune molecole che inibiscono selettivamente la COX-2 (coxib), con la speranza di poter raggiungere dosaggi superiori per enfatizzare le proprietà anti-infiammatorie, riducendo contemporaneamente gli effetti collaterali GI e migliorando la tollerabilità.

### EVENTI AVVERSI CARDIOVASCOLARI E "IPOTESI COX-2"

Nel 2001, uno studio pubblicato sul *New England Journal of Medicine* sulla sicurezza GI relativa a rofecoxib (il secondo coxib approvato negli USA) ha evidenziato una frequenza significativamente più elevata di infarto miocardico (IM) rispetto all'uso di naprossene (0,4 vs. 0,1%). È interessante ricordare che gli autori hanno dedotto che tale differenza fosse probabilmente dovuta ad un effetto protettivo cardiovascolare secondario di naprossene sulla funzionalità piastrinica, poiché questa azione sembrava verificarsi in coloro che erano a rischio di eventi cardiovascolari (CV). Ulteriori dati emersi da questo trial, comunicati in un secondo tempo, hanno suggerito che rofecoxib comportava effettivamente un

rischio trombotico indipendente, specialmente a dosi elevate, e che qualsiasi beneficio derivante dalla prevenzione di un evento complicato sul tratto GI superiore era controbilanciato dal rischio di un evento trombotico grave. Rofecoxib è stato ritirato dal mercato nel 2004, dopo che i risultati di uno studio controllato verso placebo hanno dimostrato quasi un raddoppio di eventi CV gravi e che il rischio rimaneva elevato fino ad un anno dopo la sospensione del farmaco. Sono stati rapidamente deliberati atti normativi sugli altri coxib; valdecoxib è stato ritirato dal mercato e il suo profarmaco, parecoxib, non è stato approvato dalla FDA nel 2005. Celecoxib è l'unico coxib disponibile sul mercato statunitense.

### INCONTRI DEL COMITATO CONSULTIVO DELLA FDA E MODIFICAZIONI DEL LABELING PER I FANS

Nel 2005 la FDA ha indetto un meeting del Comitato Consultivo per discutere i dati emersi dagli studi sui coxib, compresi quelli sulle molecole in via di sviluppo.

Sulla base della discussione e delle relative raccomandazioni del Comitato che ha riconosciuto un potenziale rischio di eventi CV gravi (quali eventi trombotici, IM e ictus), la FDA ha adottato le seguenti azioni chiave su tutti i foglietti illustrativi/confezioni dei FANS da prescrizione, aggiungendo:

- 1) il *black-box* per evidenziare il pericolo di un potenziale aumento del rischio di eventi CV, grave emorragia GI con pericolo di vita, ulcerazione e perforazione;
- 2) una dichiarazione indicante che i pazienti con, o ad alto rischio per, malattia CV e gli anziani possono presentare un rischio maggiore, e che questi effetti avversi possono aumentare con il protrarsi dell'utilizzo;
- 3) una controindicazione all'uso dopo intervento di bypass aorto-coronarico, sulla base dei report relativi a valdecoxib/parecoxib;
- 4) il suggerimento di usare la dose più bassa per un periodo più breve possibile;
- 5) l'introduzione nelle "avvertenze" che non esistono evidenze che l'uso concomitante di aspirina e FANS riduca il rischio CV, ma che aumenti il rischio GI.

Inoltre la FDA ha stabilito che Pfizer, l'azienda che commercializza celecoxib, completasse uno studio post-marketing per esaminare queste problematiche in modo più approfondito; nel 2006 ha avuto inizio il *Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen Or Naproxen (PRECISION) Trial*. Lo studio è stato progettato per valutare la non inferiorità di celecoxib, naprossene e ibuprofene sulla prima occorrenza di end-point primario composito CV (mortalità CV, IM non fatale, ictus non fatale) tra i pazienti randomizzati, con o ad alto rischio di osteoartrite o artrite reumatoide e malattia CV, che necessitavano

di terapie ad alti dosaggi di FANS. Se indispensabili, erano consentite aspirina e terapie gastroprotettive con esomeprazolo a bassi dosaggi, e gli esiti GI dovevano essere monitorati in modo prospettico. Nel febbraio 2014 l'arruolamento dei pazienti aveva raggiunto >95% (22.621) del target (23.750), ma il tasso di eventi è stato inferiore al previsto e la potenza dello studio è stata ridotta dal 90% all'80%, diminuendo così il numero degli eventi necessari da 762 a 580 e prolungando la scadenza dello studio a dicembre 2015, due anni più tardi rispetto a quella prevista all'inizio.

Nel mese di febbraio 2014 la FDA ha convocato un'altra riunione del Comitato Consultivo, che si basasse anche su studi osservazionali e metanalisi di recente pubblicazione, chiamando in causa alcune delle definizioni che avevano guidato i precedenti interventi americani sull'etichettatura dei FANS. La documentazione preparatoria alla riunione del Comitato comprendeva revisioni da parte dello staff FDA dei dati pubblicati, che avevano portato alle seguenti conclusioni:

- 1) il rischio CV trombotico è apparso minore con naprossene e più elevato con diclofenac, rispetto ad altri FANS non specifici;
- 2) il rischio CV si è osservato a partire dall'inizio della terapia con FANS;
- 3) il rischio relativo (RR) per eventi CV indotti da FANS è identico sia nei soggetti sani che in quelli a rischio di eventi CV, mentre il rischio assoluto è maggiore in questi ultimi;
- 4) i dati aggregati degli studi osservazionali hanno dimostrato che sia i FANS non specifici che i coxib sono associati a ictus, anche se in misura inferiore rispetto a IM, e non si può evidenziare un pattern particolare di RR all'interno della classe dei FANS;
- 5) qualche evidenza ha dimostrato che aspirina può diminuire il rischio CV associato ai FANS, ma naprossene e ibuprofene (i FANS più studiati) possono inibire la cardioprotezione di aspirina se la somministrazione avviene in tempi ravvicinati;
- 6) ci sono delle evidenze che hanno dimostrato come naprossene possa comportare un rischio più basso rispetto a ibuprofene, ma quest'ultimo ha un rischio GI inferiore rispetto a naprossene;
- 7) nel trial PRECISION l'equilibrio non sussiste più, quindi lo studio deve essere sospeso.

#### **DISCUSSIONE DEL COMITATO CONSULTIVO FDA E PARERE SULLE QUESTIONI CARDIOVASCOLARI**

Durante il meeting del febbraio 2014 si è cercato di rispondere ai seguenti quesiti:

1. I DATI RACCOLTI SUPPORTANO UNA DIFFERENZA CLINICAMENTE SIGNIFICATIVA DEL RISCHIO PER EVENTI TROMBOTICI CV DI QUALUNQUE FANS?  
Un certo numero di relatori ha affermato che i dati sembrano supportare un rischio differente con i FANS, anche se le diverse caratteristiche degli studi (dosi differenti, utilizzo acuto/cronico, rischio CV basso/alto e uso o meno di aspirina) complicano l'in-

terpretazione della metanalisi CNT (*Coxib and traditional NSAID Trialists*). Il Comitato ha votato 16 a 9 che i dati non supportano il rischio trombotico CV inferiore di naprossene rispetto agli altri FANS. Diversi componenti del gruppo hanno votato "no" per la preoccupazione che l'attribuzione a naprossene di un'etichettatura preferenziale per l'aspetto CV potrebbe provocare danni dovuti a un aumento del suo utilizzo e del rischio GI associato. Alcuni hanno anche sottolineato che sussiste comunque la possibilità, da parte del medico, di sceglierlo in via preferenziale per pazienti idonei come decisione clinica personale.

2. IL PESO DELL'EVIDENZA SUPPORTA UNA REVISIONE DELLE AVVERTENZE CHE RIGUARDANO LA LATENZA DEL RISCHIO TROMBOTICO CV?

Il Comitato ha votato 14 a 11 che l'evidenza dimostra che non c'è un periodo di tempo nel quale i pazienti esposti a FANS possono essere considerati non a rischio CV. La maggioranza del Comitato ha affermato che il rischio permane per tutto il periodo e le informazioni nell'etichettatura dovrebbero evidenziarlo.

3. SULLA BASE DEI DATI DISPONIBILI, È APPROPRIATO PRENDERE IN CONSIDERAZIONE EVENTUALI RESTRIZIONI O AVVERTENZE SPECIFICHE NELL'USO DEI FANS PER QUELLE POPOLAZIONI CHE SONO A RISCHIO ASSOLUTO PIÙ ALTO PER EVENTI TROMBOTICI CV?

Sono state proposte come opzioni possibili l'estensione delle controindicazioni ad alcune sottopopolazioni (pazienti che hanno appena avuto un IM) o l'inclusione nel *boxed warning* di una dichiarazione riguardante il rischio trombotico assoluto maggiore nei pazienti post-infartuati o con insufficienza cardiaca.

La maggioranza degli esperti era concorde con l'idea di escludere i pazienti a rischio, ma molti di loro erano riluttanti ad indicare una popolazione specifica, eccetto i pazienti post-IM e con AR, che possono essere a rischio più elevato. Per quanto riguarda l'insufficienza cardiaca, il Comitato ha sostenuto per lo più una indicazione specifica, ma molti erano restii a suggerire una controindicazione, dato il beneficio in particolari pazienti idonei.

4. SI POSSONO IDENTIFICARE CAMBIAMENTI DA APPORTARE AL TRIAL PRECISION PER DARE RISPOSTA AI PROBLEMI EMERSI?

La maggior parte degli esperti ha espresso sostegno per l'equilibrio tra i bracci di trattamento del trial, considerato molto importante, e ha ritenuto che esso non debba essere interrotto.

#### **IMPLICAZIONI CLINICHE**

Sebbene l'FDA debba ancora annunciare le eventuali variazioni sul *labeling* dei FANS da prescrizione, queste generalmente seguono le indicazioni del Comitato consultivo. Il 36% dei suoi membri era convinto che le evidenze disponibili giustificino la conclusione che naprossene ha un rischio trombotico CV inferiore; qualcuno di loro ha ammesso che cambierebbe la propria prescrizione

**Tabella 1** Valutazione del rischio GI e CV e potenziali scelte di trattamento con FANS

Livello di rischio del paziente	Rischio GI assente	Rischio GI basso	Rischio GI moderato	Rischio GI alto
Rischio CV assente	Dose efficace più bassa del FANS più efficace	FANS con rischio minimo di GI (ibuprofene)	1. FANS con minimo rischio GI (ibuprofene) in associazione con PPI/H2RA [*] 2. Celecoxib	1. Celecoxib in associazione con PPI/H2RA 2. Ibuprofene in associazione con PPI/H2RA [*]
Rischio CV basso	FANS a basso rischio CV (naprossene)	FANS con rischio minimo GI/CV (ibuprofene)	1. FANS con rischio minimo GI/CV (ibuprofene/naprossene) in associazione con PPI/H2RA [*] 2. Celecoxib	1. Celecoxib in associazione con PPI/H2RA 2. FANS con rischio minimo GI (ibuprofene) in associazione con PPI/H2RA [*]
Rischio CV alto	FANS a basso rischio CV (naprossene in associazione con aspirina a basse dosi [**])	FANS a basso rischio CV (naprossene in associazione con aspirina a basse dosi [**])	FANS con rischio minimo CV/GI (naprossene in associazione con aspirina a basse dosi [**]) in associazione con PPI/H2RA	Se possibile evitare i FANS, somministrando aspirina a basse dosi [**] in associazione con PPI

[\*] Quando sono necessari dosaggi più alti, è preferibile utilizzare combinazioni a dosi fisse di ibuprofene/famotidina o naprossene/esomeprazolo per migliorare l'aderenza alla terapia. [\*\*] Aspirina dovrebbe essere somministrata almeno 2 ore prima del FANS, quando indicato.

abituale sulle basi di questi dati, ma la maggioranza non era convinta.

### IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE

È molto difficile applicare i dati su base di popolazione ai singoli pazienti e, come tali, tutti i dati pubblicati dovrebbero essere considerati in questa luce. I pazienti molto raramente corrispondono alla media dei soggetti arruolati nei trials randomizzati, quindi si dovrebbe usare la competenza acquisita dai dati clinici e dalle linee guida professionali per modellare le decisioni sul singolo individuo.

Un modo per affrontare il compromesso tra rischi CV e GI indotti dai FANS è di considerare i livelli di rischio per ciascun paziente, come esposto nella **Tabella 1**. Tutti i pazienti, indipendentemente dai propri fattori di rischio, presentano gli stessi rischi CV e GI derivanti dalla semplice assunzione di FANS; è pertanto indispensabile che venga prescritta a tutti la dose efficace più bassa per il periodo di tempo più breve.

Nei pazienti che mostrano eventi avversi GI è possibile contenere questo rischio prescrivendo i FANS noti per avere un profilo GI intrinseco migliore, come ibuprofene e celecoxib, e dando in concomitanza agenti gastroprotettori come gli inibitori della pompa protonica (IPP) o gli antagonisti dei recettori H<sub>2</sub> dell'istamina (H<sub>2</sub>RA) da soli o in prodotti di combinazione a dose fissa. Anche se i FANS sembrano mostrare caratteristiche intrinseche di danno GI differenti, queste possono scomparire a dosaggi più elevati. Al contrario, non sono attualmente ben documentate strategie per ridurre il rischio CV da FANS e anche il beneficio protettivo di aspirina negli utilizzatori di FANS è ancora in discussione.

### CONCLUSIONI

I medici dovrebbero continuare ad utilizzare le informazioni vigenti nei loro Paesi sulle prescrizioni di FANS e sulla valutazione del singolo paziente al fine di prendere una decisione che tenga in considerazione il rapporto rischio GI/CV di questi farmaci. I FANS hanno chiaramente migliorato la qualità di vita dei pazienti,

come dimostrano l'elevato utilizzo e l'accettabilità di tali agenti, nonché la loro efficacia documentata negli studi clinici. Tuttavia questa efficacia è raggiunta con il prezzo potenziale di effetti collaterali GI e CV aumentati, specialmente ai dosaggi più elevati delle molecole più efficaci.

## ADR riportate dai pazienti

Margraff F, Bertram D

### Adverse Drug Reaction Reporting by Patients: An Overview of Fifty Countries

*Drug Saf 2014; 37:409–419*

#### INTRODUZIONE

La nuova legislazione europea di farmacovigilanza (direttiva 2010/84/UE)<sup>[1, 2]</sup> ha introdotto una nuova cultura in questo ambito e ha proposto modifiche che miglioreranno la sicurezza dei farmaci in Europa.

La normativa prevede l'utilizzo di moduli elettronici standardizzati e strutturati per la segnalazione di sospette reazioni avverse da farmaco (*adverse drug reaction*, ADR) da parte dei professionisti della salute, ma anche dei pazienti. È stato infatti ampiamente riconosciuto che il coinvolgimento dei pazienti nella segnalazione porta ad ampliare la base delle conoscenze sulla sicurezza dei farmaci e consente diagnosi precoci delle ADR. Un documento della *Health Action International Europe* del 2010 ha riportato che i pazienti forniscono una descrizione più chiara e dettagliata dei loro effetti negativi rispetto agli operatori sanitari. Nel Regno Unito, le segnalazioni dei pazienti hanno contribuito a evidenziare segnali di sicurezza come "vareniclina e rischio di aggressione", e "scopolamina e allucinazioni visive". Recentemente, sono stati studiati i sistemi di segnalazione spontanea in 11 Paesi ed è emerso che i report dei pazienti vengono utilizzati per il rilevamento del segnale in tutti i Paesi, confermando il valore aggiunto di questa azione. Il consorzio PROSPER (*Patient-Reported Outcome Safety Event Reporting*) ha recentemente approntato una linea guida per strutturare la raccolta dei dati di safety provenienti dai pazienti, e si propone di integrare la voce dei pazienti nel ciclo di vita dei farmaci. La segnalazione diretta del paziente può anche essere considerata come un sistema indipendente, poiché alcune ADR potrebbero essere filtrate dagli operatori sanitari. Inoltre il contributo dei pazienti offre più vantaggi che svantaggi (ad es. generare duplicati dei report comunque segnalati dagli operatori sanitari, sovraccaricando i database e creando un rumore di fondo aggiuntivo nel rilevamento di segnali).

Scopo del presente lavoro era di confrontare gli strumenti messi a disposizione dei pazienti dalle Autorità Sanitarie Nazionali Competenti (*National health Competent Authority*, NCA) di molti Paesi nel mondo nell'ambito del sistema di farmacovigilanza, mediante una revisione della letteratura e l'invio di un questionario alle NCA coinvolte.

#### METODI

È stata condotta una revisione della letteratura (da giugno 2013 al gennaio 2014; solo in inglese) usando le seguenti parole chiave: 'patients', 'consumer', 'pharmacovigilance', 'adverse drug reactions', and 'adverse drug reaction reporting systems' in MEDLINE ed EMBASE.

Sono stati selezionati e monitorati 50 Paesi nei 5 Continenti che fanno parte del *WHO Programme for International Drug Monitoring*. Contemporaneamente alla revisione, è stato inviato via e-mail a tutte le NCA un questionario standardizzato (*Electronic Materials supplementare* [ESM]). Per ogni Paese coinvolto, sono state raccolte le seguenti informazioni, sia dal questionario che dalla revisione dei siti web specifici: recapiti della NCA; tipo e il contenuto del modulo di segnalazione delle sospette ADR; se la descrizione della reazione o del farmaco erano campi di testo libero o vincolato sia da un elenco a tendina o da un dizionario farmaco/medico; la possibilità di inserire altri farmaci e la storia medica pregressa; la facilità con cui il modulo di segnalazione è stato ritrovato nel sito NCA (come numero di click). Sono state anche ricavate le statistiche relative al 2012 sul numero di report ricevuti dalla NCA da parte degli operatori sanitari e dei pazienti.

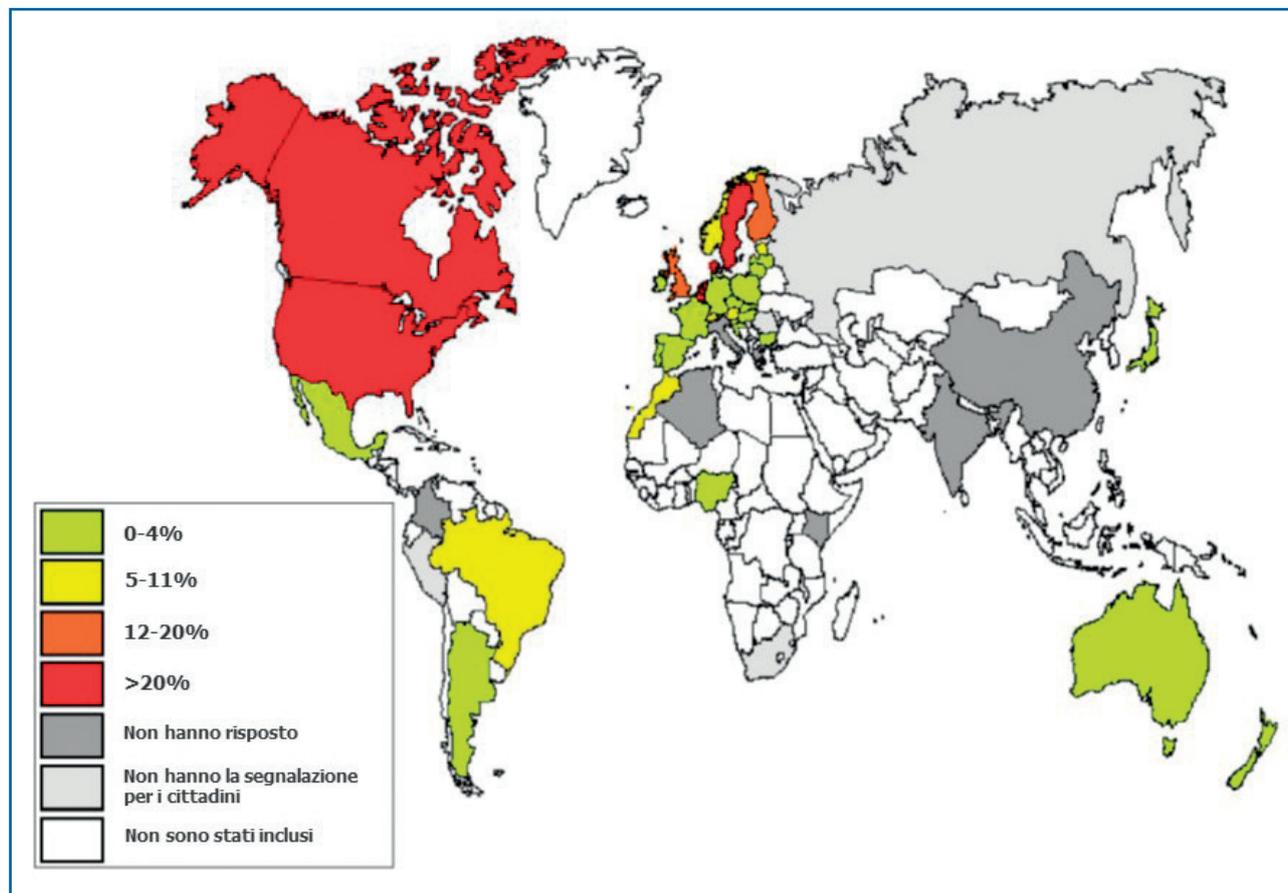
#### RISULTATI

Tra i 50 Paesi inclusi in questo studio, 38 (76%) hanno risposto al questionario; per altri 6 Paesi, tra cui l'Italia, i dati sono stati ricavati dalla letteratura e dal sito web della NCA. In 44 esistono sistemi di segnalazione spontanea diretta dei pazienti. L'Australia è stato il primo, in ordine temporale, a dare la possibilità di segnalare anche ai cittadini (1964), mentre gli Stati Uniti sono il Paese con il maggiore coinvolgimento dei pazienti. Ventisette Paesi hanno un modulo di segnalazione specifico per il paziente più semplice di quello per gli operatori sanitari (ad es. in Germania, il form è di una pagina e la descrizione degli eventi avversi viene fatta mediante una rappresentazione schematica del corpo umano); 31 Paesi hanno reso disponibile la compilazione on-line del report. Al fine di aiutare i pazienti, in 4 Paesi è stata vincolata la descrizione della reazione mentre in 12 Paesi lo è la scelta del farmaco. La maggior parte dei Paesi esaminati richiede la storia del paziente medico (30 Paesi) e le terapie concomitanti (41 Paesi). Il numero totale di campi all'interno del modulo è compreso tra 6 e 59, con una media di 36 elementi.

Il numero mediano di segnalazioni per anno è stato 3678, con un minimo di 132 report/anno in Estonia e un massimo di 874.116 report/anno negli USA. Tra tutte le segnalazioni pervenute alle NCA, i report dei pazienti hanno rappresentato il 9%, con i valori più alti in Belgio e USA (46% e 48%, rispettivamente) e quelli più bassi in 5 Paesi, tra cui il Portogallo (1%).

#### DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Molti Paesi esaminati in questo studio stanno ancora avviando la segnalazione di sospette ADR anche da parte del cittadino (17 dei 50 Paesi hanno iniziato nel 2012 o 2013), il che potrebbe spiegare la bassa percentuale del contributo di queste segnalazioni osservate nelle NCA di alcuni Paesi (**Figura 1**). Per i Paesi che avevano hanno autorizzato da molti anni i pazienti a segnalare, la sotto-segnalazione potrebbe essere dovuta ad una mancanza



**Figura 1** Mappa mondiale delle percentuali di report attribuibili ai pazienti sul totale delle segnalazioni pervenute nei 50 Paesi coinvolti

di conoscenza da parte della gente comune circa la possibilità di riportare le ADR proprie o dei familiari. Secondo uno studio nel Regno Unito, solo l'8,5% dei pazienti era a conoscenza del sistema 'Yellow card'.

I risultati ottenuti presentano alcune limitazioni in quanto lo studio è basato su l'esame di un questionario e della letteratura e rappresentano solo una fotografia istantanea che riflette la situazione attuale.

È evidente, comunque, che il tasso di segnalazione aumenta notevolmente quando i pazienti possono compilare il report on-line. Tuttavia, i moduli attualmente forniti dalle NCA sono tutti diversi fra loro e vi è quindi la necessità di una loro armonizzazione concertata tra i diversi sistemi nazionali di farmacovigilanza, almeno a livello europeo; questo obiettivo potrà essere raggiunto con il progetto europeo sull'e-farmacovigilanza. Il modulo di segnalazione armonizzato e standardizzato dovrebbe essere semplice e veloce da compilare e dovrebbe essere disponibile anche in forma di applicazione per *smartphone/tablet*. Inoltre, le informazioni pertinenti, quali i farmaci concomitanti, la storia medica o il concetto di *dechallenge/rechallenge* non dovrebbero essere rimossi. La possibilità per i pazienti di segnalare gli effetti collaterali dei farmaci permette di ottimizzare il monitoraggio dei rischi collegati ai medicinali, il rilevamento di segna-

li di sicurezza complementari a quelli riportati dagli operatori sanitari e, soprattutto, il coinvolgimento di tutte le parti interessate del sistema sanitario. Ma più di tutto, ciascun Paese dovrebbe promuovere il sistema della segnalazione spontanea attraverso azioni mediate dalle NCA, al fine di aumentare il numero di segnalazioni.

## Aspetti economici dell'ottimizzazione dei farmaci

Faria R, Barbieri M, Light K et al.

**The economics of Medicines optimization: policy developments, remaining challenges and research priorities**

*British Medical Bulletin 2014; 111:45–61*

### INTRODUZIONE

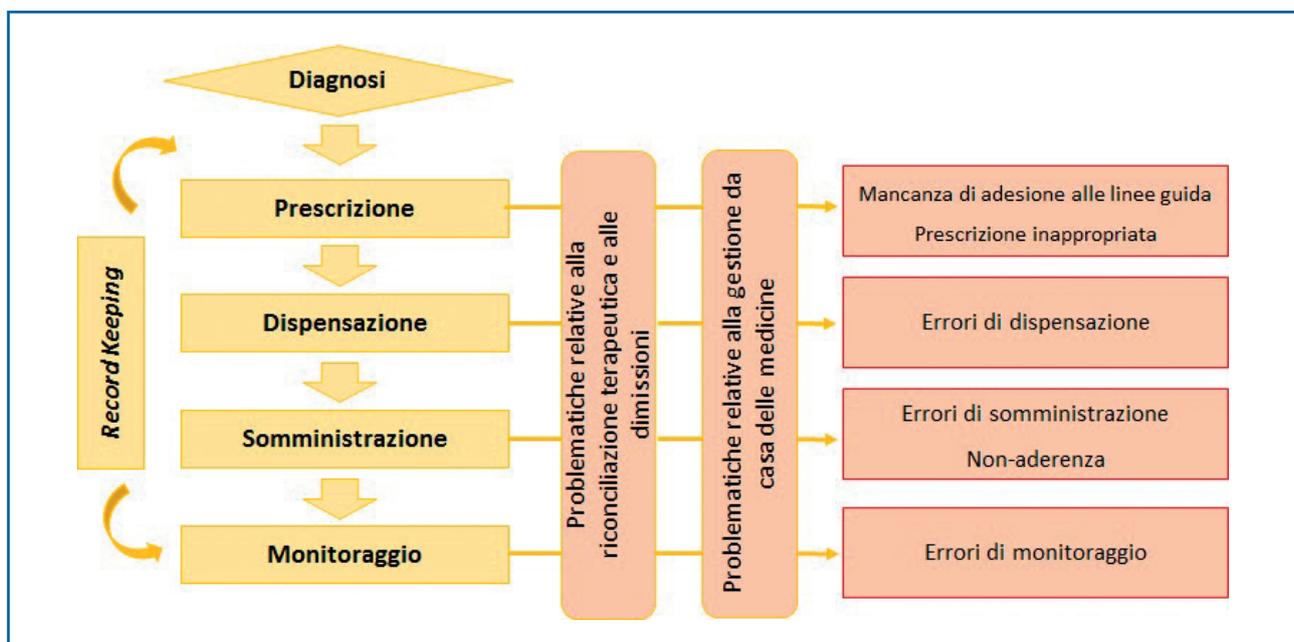
L'ottimizzazione dei farmaci ha lo scopo di garantire che i pazienti ottengano il massimo beneficio; questo processo è difficile da realizzare nella pratica clinica in cui sono molteplici le azioni che riguardano il farmaco (prescrizione, dispensazione, somministrazione, monitoraggio e conservazione dei dati) e vi sono interazioni complesse tra i diversi soggetti coinvolti (medici, farmacisti, pazienti, ecc.). L'uso subottimale dei farmaci si traduce inoltre in costi supplementari per i sistemi sanitari, come ad esempio i costi per ricoveri legati a errori di prescrizione o monitoraggio, o per morbilità conseguente a una scarsa aderenza del paziente alla terapia. Il *National Prescribing Center*, parte del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) dal 2011, è stato istituito alla fine degli anni '90 proprio per sostenere il *National Health Service* (NHS) nel compito di migliorare la prescrizione e l'uso dei farmaci.

La vera sfida è quella di individuare il modo migliore di intervenire, considerando le differenze di efficacia e di costo-efficacia dei potenziali interventi che potrebbero essere attuati dal NHS. Tuttavia, confrontare l'efficacia e la costo-efficacia di tutti i possibili interventi legati all'uso non ottimale dei farmaci sarebbe impossibile; questa recensione esamina quindi le evidenze disponibili circa l'efficacia e la costo-efficacia degli interventi atti a mi-

gliorare l'uso dei farmaci, per rilevare le eventuali lacune e per aiutare a stabilire delle priorità per la ricerca futura. *Tipologia di problematiche*: la 'vita' di un farmaco può essere vista come un ciclo che inizia dalla prescrizione; si tratta di un atto complesso che richiede di prendere in considerazione la diagnosi, la risposta ai farmaci precedentemente prescritti per trattare il problema, le linee guida specifiche, le caratteristiche e le preferenze del paziente (**Figura 1**).

Pertanto, l'atto prescrittivo può essere influenzato da una serie di problematiche, quali la mancanza di compliance alle linee-guida, l'inappropriata valutazione delle caratteristiche del paziente, errori nella prescrizione o prescrizione insufficiente di farmaci generici a basso costo. Vi è poi la dispensazione in farmacia. Gli errori di dosaggio possono verificarsi al momento della fornitura, con diversi gradi di gravità; ma, contemporaneamente possono essere individuati e affrontati gli errori di prescrizione del medico. La somministrazione può avvenire da parte del paziente stesso o da un chi si occupa della sua cura. In questa fase possono verificarsi due problemi: errori di dosaggio e non-aderenza. La mancata osservanza può essere non intenzionale (per esempio a causa di una mancata comprensione delle istruzioni sulla somministrazione o di deficit cognitivi) o intenzionale. Spesso è necessario il monitoraggio dei pazienti, sia per gli eventi avversi che per l'efficacia, a volte coinvolgendo la misurazione in laboratorio di questi effetti. I dati riguardanti prescrizione, dispensazione, monitoraggio e, in alcuni settori, somministrazione (ad esempio per le case di cura o gli ospedale) devono essere opportunamente registrati in modo da fornire informazioni alle fasi successive del ciclo in quello che viene definito come *'record keeping'*.

Studiando le varie azioni relative alla vita del farmaco, emergono quindi differenti questioni e problematiche:



**Figura 1** Rappresentazione schematica delle problematiche inerenti l'uso sub-ottimale dei farmaci

mancanza di rispetto delle linee guida *evidence-based*, prescrizione inappropriata (comprese la sovra o la sotto-prescrizione), errori di prescrizione, prescrizione insufficiente di farmaci generici, errori di dispensazione, scarse aderenza e persistenza alla terapia, errori nel monitoraggio, problemi specifici nell'interfaccia tra i vari contesti di cura per quanto riguarda la riconciliazione terapeutica e la continuità ospedale-territorio; gestione non appropriata dei farmaci nelle case di cura.

## METODI

Sono state condotte ricerche su tre database: il database NHS *Economic Evaluation* (NHS EED) per gli studi di costo-efficacia e il *Cochrane Database of Systematic Reviews* e il *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE) per le revisioni sistematiche. Le revisioni dovevano soddisfare almeno quattro dei seguenti cinque criteri (dall'1 al 3 obbligatori):

- 1) presenza dei criteri di inclusione/esclusione;
- 2) ricerca adeguata;
- 3) sintesi degli studi inclusi;
- 4) valutazione della qualità degli studi;
- 5) dettagli sufficienti circa gli studi inclusi.

Le strategie di ricerca bibliografica sono state progettate per fornire una panoramica della letteratura ed individuare eventuali lacune nelle evidenze disponibili. Gli studi sono stati classificati in base all'ambito di uso subottimale considerato, se l'evidenza fosse generica o riferita a una particolare condizione, al tipo di intervento e al tipo di esiti misurati.

## RISULTATI

Sono stati trovati 646 studi: per 157 sono stati valutati gli *abstract* per l'idoneità. Nella revisione sono stati inclusi 107 studi (29 di costo-efficacia e 78 revisioni sistematiche).

## PROBLEMI E INTERVENTI

La maggior parte degli studi di efficacia (51; 65%) si è focalizzata sugli interventi volti a migliorare l'aderenza sia in qualunque area patologica (20; 39%) che per condizioni specifiche (31; 69%). Gli interventi erano per lo più di tipo educativo (35; 69%), mediante volantini o opuscoli, di tipo comportamentale o di consulenza (24; 47%), mediante psicoterapia di gruppo, terapia cognitivo-comportamentale o consulenza familiare oppure sostegno pratico all'aderenza (19; 37%), come confezioni con singole unità di utilizzo, promemoria con solleciti telefonici oppure semplificazione delle dosi. Gli errori di prescrizione (10; 13%) rappresentavano invece il secondo problema più frequente riscontrato. Come per le revisioni sistematiche sull'efficacia, la maggior parte degli studi (16; 55%) era focalizzato sulla aderenza. Gli errori di prescrizione sono stati al centro di 8 studi (28%). Sei studi (21%) erano indirizzati a più di una problematica di utilizzo subottimale mentre nessuno studio aveva valutato l'insufficiente prescrizione di farmaci generici a basso costo. Sono stati esaminati vari tipi di interventi,

ma quelli condotti dal farmacista erano i più frequenti (17,59%) soprattutto per ridurre gli errori di prescrizione.

## TIPI DI STUDIO

Le evidenze relative agli interventi mirati a migliorare l'uso subottimale dei farmaci sono molto differenti, ma tutte le tipologie sono state valutate mediante studi randomizzati e controllati (RCT). Il numero di RCT inclusi nelle revisioni sistematiche variava da 1 a 81 (mediana 10). Cinque revisioni sistematiche (6%) non includevano RCT. La maggior parte degli studi costo-efficacia (19; 66%) avevano condotto un'analisi all'interno di uno studio costo-efficacia utilizzando i dati di un singolo RCT o di uno studio non-randomizzato.

*Esiti:* la maggior parte degli studi hanno valutato gli effetti degli interventi mediante esiti intermedi (ad esempio aderenza, pressione sanguigna, numero di pillole prese, tassi di errore) che precedono e possono condurre agli end point finali, come l'uso di risorse, la mortalità o la sopravvivenza aggiustata per la qualità della vita. La maggior parte delle revisioni sistematiche riportavano misure di aderenza (52; 67%), come il conteggio delle compresse, la velocità di rifornimento in farmacia e la valutazione di indicatori clinici di aderenza (conta delle cellule CD4+). Erano frequenti anche le misure di esiti clinici (24; 31%) e le misure di eventi avversi da farmaco (16; 21%). Per gli studi di costo-efficacia, sono state usate più frequentemente misure di esiti clinici (8; 28%) - pressione arteriosa, frequenza di eventi trombotici o emorragici. Il parametro *Quality Adjusted Life years* (QALY) è stato utilizzato in 5 studi (17%).

## CONCLUSIONI

Ci sono molti studi relativi all'efficacia di interventi finalizzati a migliorare l'uso ottimale dei farmaci, mentre le evidenze sul rapporto costo-efficacia di questi interventi sono in numero decisamente inferiore. Le evidenze si basano per lo più sui interventi relativi a una particolare fase della gestione del farmaco in termini del suo effetto sugli esiti intermedi. Tali esiti intermedi possono essere traslati in benefici sanitari e in costi differentemente, a seconda di quanto lontano si trovino dagli esiti finali e della forza di questo legame. Pertanto, è difficile confrontare interventi che interessano esiti intermedi diversi. Le evidenze sugli *outcome* finali, quali mortalità o QALY, sono limitate e in genere relative a studi di costo-efficacia. Inoltre, una significativa percentuale degli studi è specifica per determinate malattie e la sua generalizzabilità è poco chiara. Per queste ragioni, non è stato possibile trarre conclusioni su quali problematiche dell'uso subottimale dei farmaci dovrebbero essere prioritarie per la ricerca futura. Tuttavia, sono emerse alcune aree di ricerca potenzialmente utili per il futuro, anche a livello di decisioni politiche. Queste includono i metodi di ricerca su adeguate misure di *outcome* (ad esempio per l'aderenza), il rapporto tra outcome intermedio e finale e il modo migliore per confrontare interventi che interessano le diverse fasi della gestione del farmaco.

## Sicurezza dei farmaci nell'era digitale

Hwang TJ, Bourgeois FT, Seeger JD  
**Drug safety in the digital age**  
*N Engl J Med* 2014; 370:2460-2462

### INTRODUZIONE

Internet sta sempre più ridefinendo il modo in cui le persone interagiscono con le informazioni relative alla loro salute. Il *Pew Internet Project* stima che nel 2013 più della metà della popolazione americana ha cercato informazioni sanitarie on-line, soprattutto attraverso i motori di ricerca come Google e siti web come Wikipedia e WebMD. In questa era digitale, l'utilizzo dei nuovi media offre un'opportunità senza precedenti agli operatori sanitari pubblici e ai medici per trovare le informazioni di cui hanno bisogno e per raggiungere in modo interattivo i pazienti e i loro network di supporto.

Un'area in cui queste potenzialità possono avere effetti di vasta portata che sono attualmente ancora indefiniti è la sicurezza dei farmaci. Dato che è cresciuto il volume delle informazioni relative alla salute disponibili su Internet, sono emerse questioni importanti:

- COME VENGONO DIFFUSI IN DIGITALE I MESSAGGI DEGLI ENTI REGOLATORI, PER ESEMPIO, ALERT RELATIVI ALL'USO DI UN FARMACO IN UNA POPOLAZIONE SPECIFICA DI PAZIENTI?
- QUANDO QUESTI MESSAGGI RAGGIUNGONO LA POPOLAZIONE GENERALE SONO ANCORA ACCURATI?

### METODI

Per studiare queste questioni, sono state selezionate le nuove comunicazioni di safety per farmaci da prescrizione che sono state emanate dall'FDA nell'arco di 2 anni tra gennaio 2011 e dicembre 2012.

Nonostante i dibattiti sulla sua credibilità, Wikipedia è risultata la risorsa on-line per informazioni sanitarie più frequentemente consultata a livello mondiale. Sono state quindi valutate le ricerche su Google e le pagine visitate su Wikipedia per ogni farmaco considerato nel campione. L'esame del contenuto delle pagine di Wikipedia, era finalizzato alla ricerca specifica di riferimenti alle avvertenze sulla safety, emesse dall'FDA. I dati sono stati esaminati all'interno di una finestra di 60 giorni prima e 60 giorni dopo la data della pubblicazione ed è stato costruito un periodo basale per il confronto che correva da 60 giorni a 10 giorni prima che il periodo di interesse fosse iniziato, al fine di aggiustare per le tendenze secolari.

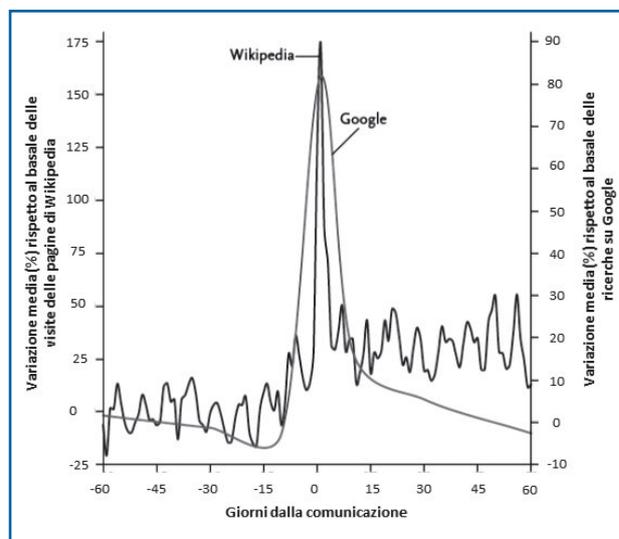
### RISULTATI

Sono state identificate avvertenze di sicurezza per 22 farmaci da prescrizione indicati per una serie di condizioni cliniche, tra cui ipertensione primaria, leucemia mieloide cronica ed epatite C. Considerati globalmente, questi farmaci hanno sollecitato 13 milioni di ricerche su Google e la visita di 5 milioni di pagine di Wikipedia

in un anno durante il periodo di studio. Gli avvisi di sicurezza della FDA erano associati ad un aumento medio dell'82% nelle ricerche in Google per i farmaci interessati nella settimana dopo l'annuncio e ad un aumento del 175% nella visita di pagine di Wikipedia relative ai farmaci il giorno dell'annuncio, rispetto al trend basale (Figura 1).

### GLI UTENTI HANNO TROVATO INFORMAZIONI ACCURATE SULLA SICUREZZA DEI FARMACI?

È stato osservato che il 41% delle pagine di Wikipedia relative ai farmaci con nuove avvertenze di sicurezza erano state aggiornate entro 2 settimane dall'avvertimento emesso dalla FDA. Le pagine di Wikipedia per i farmaci destinati al trattamento di malattie altamente prevalenti (che interessano più di 1 milione di persone negli Stati Uniti) avevano più probabilità di essere aggiornate rapidamente (per il 58% le pagine sono state aggiornate entro 2 settimane) rispetto ai farmaci destinati a trattare condizioni meno prevalenti (per il 20% dei farmaci le pagine sono state aggiornate entro 2 settimane;  $p=0,03$ ). In alcuni casi non sono state apportate modifiche ai contenuti internet. Ad esempio, la FDA ha emesso una comunicazione di sicurezza il 13 gennaio 2012, che riguardava il farmaco brentuximab vedotin (Adcetris), usato per trattare il linfoma di Hodgkin e il linfoma sistemico anaplastico a grandi cellule, e due casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva ad esso associati. L'FDA ha imposto un *black-box* relativo a questo rischio sull'etichettatura del farmaco, azione che è stata seguita da un aumento del 50% nelle ricerche su Google per il farmaco durante la settimana successiva e da un aumento del 141% nelle visite della pagina di Wikipedia sul farmaco. Tuttavia, 2 anni dopo non era ancora presente in Wikipedia alcuna menzione al *black-box*, una discrepanza che sostanzia le preoccupazioni sollevate da studi



**Figura 1** Effetti dei warning della FDA sugli accessi a Google e Wikipedia. Le variazioni a 2 giorni in Wikipedia e a 1 giorno in Google erano statisticamente significative ( $p<0,001$ )

precedenti sulla affidabilità delle informazioni on-line sui farmaci.

### DISCUSSIONE

Questi risultati hanno implicazioni pratiche. Dato che i medici cercano di promuovere una cura *patient-centered* e un processo decisionale condiviso, con un'attenzione crescente per la conoscenza e le preferenze dei pazienti, questi ultimi possono essere meglio preparati a esprimere le loro preferenze per quanto riguarda le opzioni di trattamento dopo aver soppesato le informazioni pertinenti, comprese quelle sui rischi potenziali. Essi possono anche essere più informati su quando richiedere cure mediche per i sintomi che potrebbero derivare da una reazione avversa da farmaco. I medici possono fornire alcune delle informazioni critiche quando prescrivono un farmaco, ma il *Pew Internet Project* dimostra che ancora molti pazienti consultano autonomamente risorse aggiuntive.

I funzionari della sanità pubblica si sono storicamente concentrati sui foglietti illustrativi per il paziente e sulle "Dear Health Care Provider" letter della FDA, ma le nuove tecnologie offrono la possibilità di raggiungere pazienti e medici in modo più efficiente ed efficace. Il primo passo dovrebbe essere quello di migliorare l'accessibilità delle informazioni disponibili sui farmaci attraverso il sito web della FDA. Attualmente, le comunicazioni di sicurezza sono presenti nel portale MedWatch, mentre le schede elettroniche dei farmaci contenenti informazioni su efficacia, dosaggio e controindicazioni sono presenti nel *Drugs@FDA database* - e non vi è alcun link evidente tra queste due risorse. Oltre a centralizzare queste fonti di dati, l'agenzia potrebbe costruire il suo sito web in modo più *consumer-friendly* integrandosi meglio con i social media. Anche se la FDA pubblica comunicazioni di sicurezza su Twitter dal 2010 e il suo account principale Twitter correlato ai farmaci (@FDA\_Drug\_Info) ha attualmente circa 140.000 *follower*, l'account Twitter specifico per la sicurezza (@FDAMedWatch) ne ha solo 20.000. L'abilitazione dei visitatori del sito FDA per condividere rapidamente le comunicazioni di sicurezza sulle piattaforme dei social media più comuni come Twitter e Facebook amplierebbe la portata virtuale dei messaggi dell'agenzia.

Un altro approccio per promuovere la diffusione di informazioni accurate sulla sicurezza dei farmaci è la partecipazione attiva nella predisposizione e valorizzazione delle informazioni mediche on-line. Nel 2008, la FDA ha collaborato con WebMD per rendere pubblici gli annunci di sanità pubblica a tutti gli utenti registrati. Una strategia digitale per la sicurezza dei farmaci potrebbe espandere questo modello ad altri siti che sono molto frequentati dal pubblico, inclusi i siti web per le organizzazioni a sostegno e a difesa dei pazienti. I risultati dello studio suggeriscono che si potrebbero ottenere importanti ricadute in termini di una più ampia divulgazione delle informazioni medico-sanitarie se FDA contribuisse direttamente all'aggiornamento delle pagine di Wikipedi-

dia, come fa con WebMD. Anche i medici e i ricercatori potrebbero contribuire a questo sforzo. Nel settembre 2013, l'Università della California è diventata la prima scuola medica statunitense a offrire crediti accademici per l'editing di contenuti medici su Wikipedia, un progetto che potrebbe essere esteso a livello nazionale ad altre scuole di medicina e università. Tale partecipazione potrebbe essere ulteriormente motivato con la concessione di crediti ECM.

I nuovi media offrono opportunità per la FDA, le organizzazioni di pazienti e il singolo consumatore per comunicare messaggi di salute pubblica.