

Inadequate co-prescrizioni di farmaci negli anziani in regime ambulatoriale e impatto delle raccomandazioni pubblicate : studio utilizzando dati dell'assicurazione sanitaria francese

CALASS 2017 Liège

LAIR Athénaïs

Inserm U1219, Bordeaux Population Health, Farmacoepidemiologia team dell'Università di Bordeaux

Contesto (1)

■ Situazione francese nel 2013 :

- prescrizioni non conformi e consumo di farmaci ++
- impatti sulla salute ed impatti economici
- => problema di salute pubblica
- => Attesa di una migliore efficienza delle prescrizioni mediche

■ Interesse di studiare le interazioni farmacologiche (IF):

- Spesso la causa di effetti avversi gravi
- Rischio aumentato con la politerapia

■ Soprattutto negli anziani :

- Comorbilità, fragilità e polipatologia
- => più alto rischio

Contesto (2)

- **Pletora di studi :** sugli effetti avversi della droghe e le loro gravità
- **Poca letteratura sulle IF inadeguate :**
 - Francia : 3,6% di ricoveri per reazioni avverse ai farmaci e il 30% di questi effetti avversi sono dovuti a un'interazione
 - Canada : ammissione di pazienti in emergenza di più di 65 anni, il 10,6% dei pazienti ricoverati per reazioni avverse ai farmaci e tra questi il 50% esposto ad almeno una potenziale interazione farmacologica
 - Rischio 80% di ospedalizzazione per IF, quando il paziente prende almeno cinque farmaci e il rischio aumenta con il numero di farmaci

¹Bénard-Larivière A et al. EMIR Study Group on behalf of the French network of pharmacovigilance centres. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam Clin Pharmacol*.

²Hohl CM et al. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med*. déc 2001

³Maher RL et al. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. janv 2014

Contesto (3)

- La valutazione e la prevenzione delle IF inappropriate è necessaria negli anziani, per ridurre un iatrogena potenzialmente prevenibile
- Indicatore di interesse :

Co-prescrizione di droghe inadeguate

(prescrizione per un paziente, alla stessa data, dallo stesso medico, di almeno due farmaci incompatibili che può generare effetti indesiderati)

Contesto (4)

■ Ipotesi :

Inadeguate co-prescrizioni negli anziani sono frequenti e persistono nel tempo, nonostante gli sforzi delle autorità pubbliche

- Invecchiamento della popolazione
 - Elevato consumo di farmaci
 - Il rapido sviluppo delle offerte terapeutiche e dei raccomandazioni
-
- Qual è l'evoluzione nel tempo della prevalenza delle inadeguate co-prescrizioni negli anziani in Francia, in particolare sulla base delle pubblicazione delle raccomandazioni?

Obiettivi

- **Primario** : descrivere l'evoluzione della prevalenza di co-prescrizioni inadeguate nella popolazione anziana francese tra il 2007 e il 2015
- **Secondario** : valutare per alcuni di questi inappropriate co-prescrizioni, l'impatto delle pubblicazione di raccomandazioni sul loro prevalenza

Metodo (1)

- **Fonte dei dati** : campione rappresentativo della popolazione francese , dati ottenuti da una banca dati « Echantillon généraliste de bénéficiaires »
- **Disegno dello studio** : ripetuto studio trasversale mensile
- **Periodo** : 1 gennaio 2007 al 31 dicembre 2015
- **Popolazione in studio per ogni mese di riferimento** :
 - Anziani di almeno 75 anni;
 - Affiliato al regime generale pubblico di assicurazione malattia francese;
 - Dopo aver avuto almeno una prescrizione nel corso del mese associato a un rimborso di droga

Metodo (2)

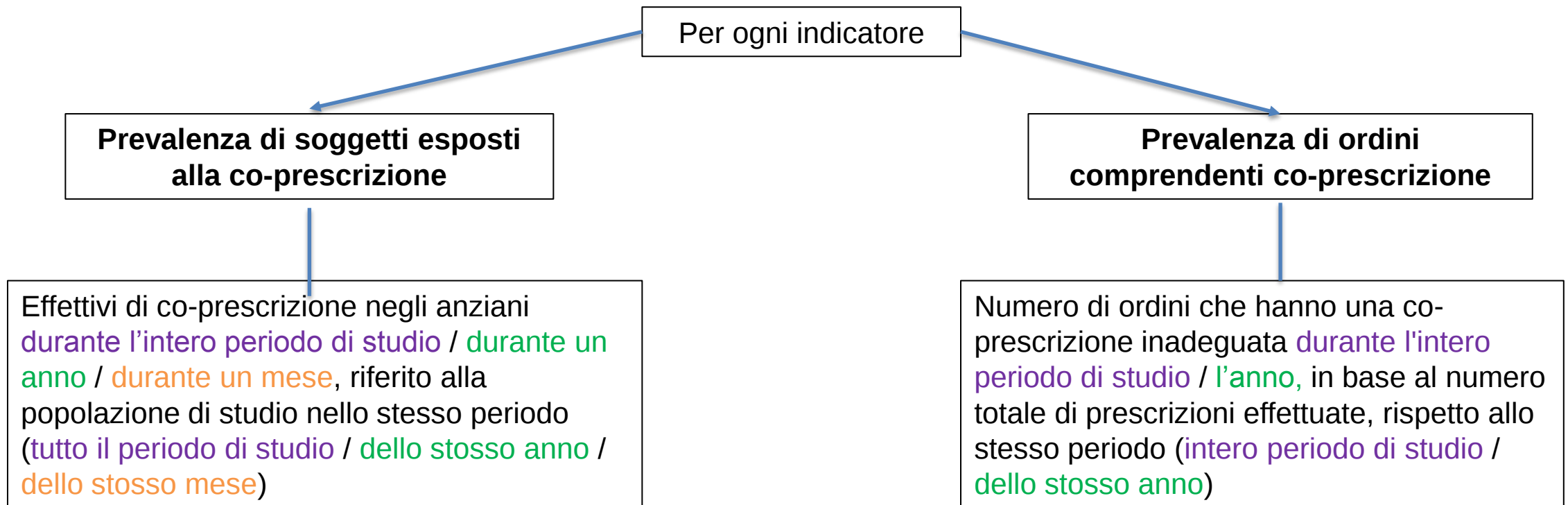
- **Criteri di valutazione** : indicatori di co-prescrizioni inadeguate
 - Censimento da una revisione della letteratura
 - 3 campi farmaco-terapeutici
 - Consenso degli esperti in un turno : valutazione sulla rilevanza clinica (punteggio da 1 a 10)
 - Selezione di due indicatori per campo : media punteggi di rilevanza clinica

6 IF inadeguate nei pazienti anziani selezionati come indicatori di co-prescrizione per analizzare

Metodo (3)

■ Statistica :

- Popolazione nel 2007 e nel 2015
- Prevalenza di indicatori



Metodo (4)

- Ottenere serie temporali (ST) per ogni indicatore
 - Obiettivo : valutare l'andamento delle serie temporali
-
- **Valutazione dell'impatto delle raccomandazioni** sulla prevalenza di alcuni indicatori:
 - Modello di regressione segmentato (Interrupted Time Series Analysis)
 - ✓ Intervento delle raccomandazioni associato con un cambiamento significativo di livello della prevalenza di indicatori nel mese dell'intervento?
 - ✓ Cambiamento di pendenza significativo dopo l'intervento?
 - 2 interventi analizzati per indicatore
 - Ipotesi: la mancanza di impatto delle raccomandazioni

Risultati (1)

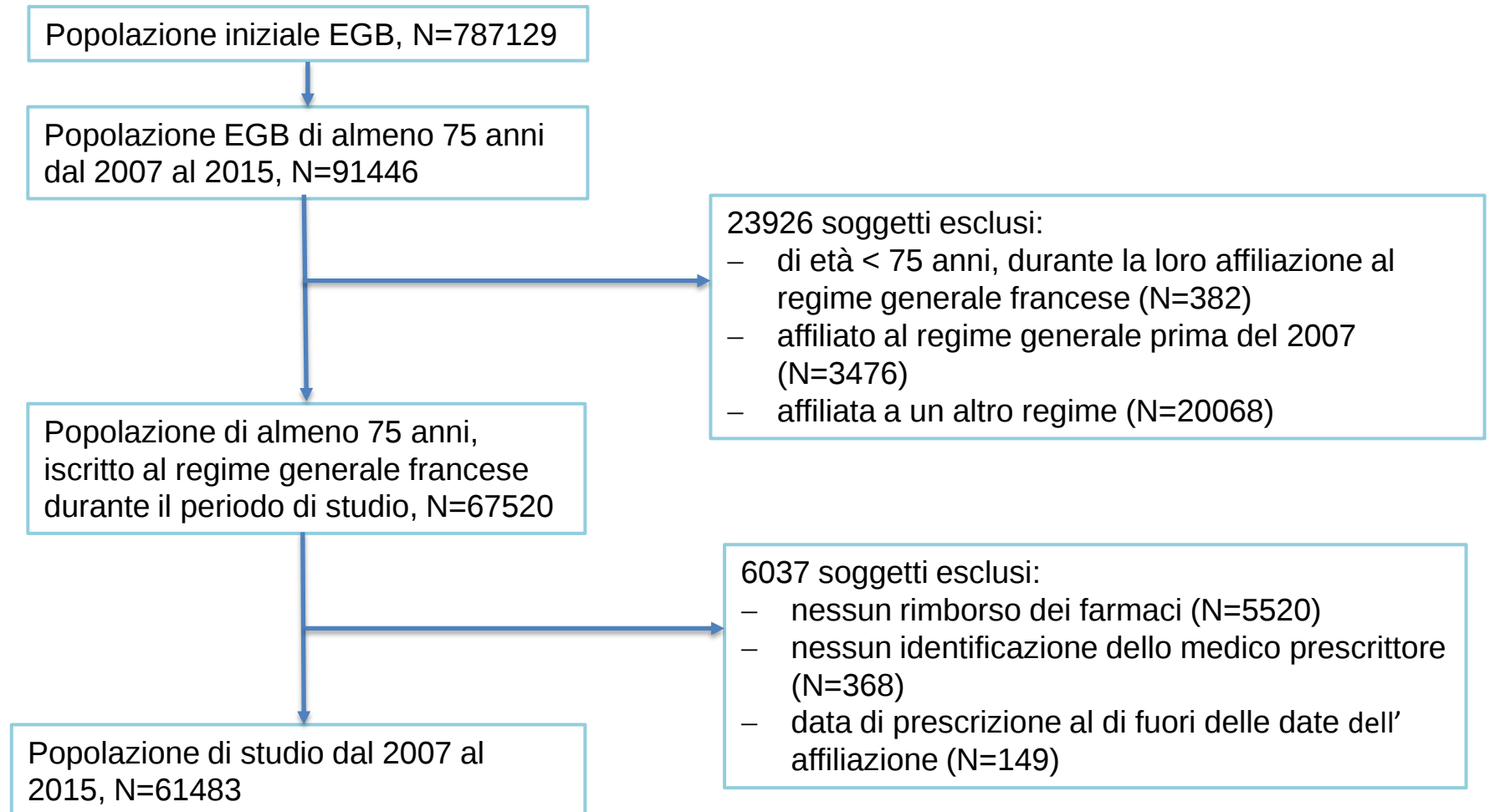
- Totale: **97 IF inadeguate** identificati (33 neurologia e psichiatria, 49 cardiovascolare e anticoagulante, 15 digestivo e diabetologiche)
- **Dopo consenso degli esperti :**

Indicatori di co-prescrizione inadeguate selezionati		Media
A	Associazione di tre antidiabetico orali	7,8
B	Associazione di metformina e un FANS	6,4
C	Associazione di un anticoagulante orale e un FANS	9
D	Associazione di un ACE inibitore o ARA2 e un FANS	9
E	Associazione di due farmaci anticolinergici (sistemici)	7,8
F	Associazione di un inibitore della colinesterasi e un farmaco bradicardizzante	7,8

FANS: farmaci anti-infiammatori non steroidei, ACE inibitore : inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina, ARA2 : antagonisti del recettore dell'angiotensina II

Risultati (2)

■ Diagramma di flusso della popolazione dello studio



Risultati (3)

■ Caratteristiche della popolazione del studio nel 2007 e nel 2015

Caratteristiche	Anno 2007	Anno 2015
	Popolazione totale n=32632	Popolazione totale n=41029
Età (in anni)		
Media (deviazione standard)	81,5 (5,2)	82,4 (5,5)
L'età media	80	82
Età, n (%)		
[75-84 anni]	24234 (74,3)	27592 (67,2)
≥ 85 anni	8398 (25,7)	13437 (32,8)
Sesso, n (%)		
Maschi	11085 (34,0)	15041 (36,7)
Donna	21547 (66,0)	25988 (63,3)
Almeno 1 patologia cronica di lunga durata, n (%)		
	17898 (54,8)	25041 (61,0)
Almeno 1 ricovero in ospedale, n (%)		
	10831 (33,2)	14327 (34,9)
Ospedalizzazione tradizionale / MCO	10822 (33,2)	14317 (34,9)
Ospedalizzazione a domicilio / HAD	100 (0,3)	124 (0,3)

Risultati (4)

- Durante l'intero periodo di studio (2007-2015):
 - 30% dei soggetti sono stati esposti a co-prescrizione inadeguate (almeno uno dei sei indicatori)
 - Equivalente al 4,5% delle ricette mediche rilasciate

Prevalenza di soggetti esposti a un co-prescrizione con:	Totale (n=18713)	
	n	%*
1 indicatore	15861	25,8
2 indicatori	2434	3,96
3 indicatori	401	0,65
4 indicatori	17	0,03
5 indicatori	0	0
tutti gli indicatori, 6	0	0

*Dénominateur = popolazione totale dello studio (N=61 483)

Prevalenza di ricette mediche con indicatori coesistenti	Totale (n=155680)	
	n	%**
1 indicatore	140399	4,05
2 indicatori	13458	0,39
3 indicatori	1765	0,05
4 indicatori	58	<0,01
5 indicatori	0	0
tutti gli indicatori, 6	0	0

** Dénominateur = numero totale di prescrizioni effettuate nella popolazione totale dello studio (n=3 462 876)

Risultati (5)

- Prevalenza per ogni indicatore (2007-2015):

Indicatori di co-prescrizioni inadeguate		Prevalenza di soggetti esposti a una co-prescrizione inadeguata*		Prevalenza di ricette mediche comprendenti una co-prescrizione inadeguata**	
		n	%	n	%
A	Associazione di tre antidiabetico orali	1696	2,8	20665	0,6
B	Associazione di metformina e un FANS	2319	3,8	12771	0,4
C	Associazione di un anticoagulante orale e un FANS	1660	2,7	9811	0,3
D	Associazione di un ACE inibitore o ARA2 e un FANS	13247	21,5	94013	2,7
E	Associazione di due farmaci anticolinergici (sistemici)	3374	5,5	17557	0,5
F	Associazione di un inibitore della colinesterasi e un farmaco bradicardizzante	1365	2,2	18025	0,5

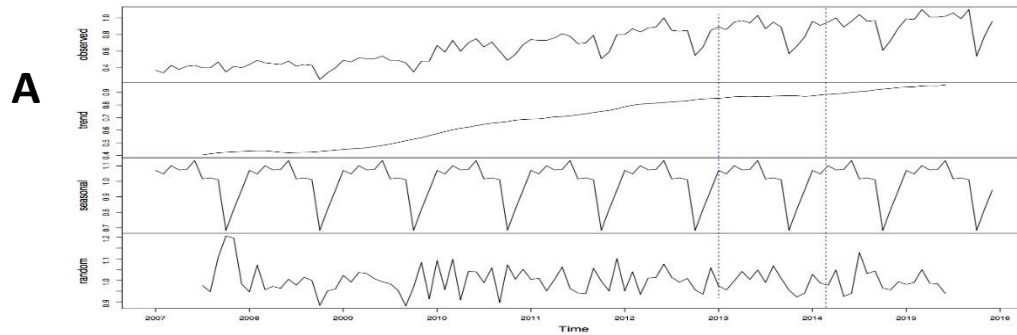
* Dénominateur = popolazione dello studio tra 2007-2015 (N= 61483)

** Dénominateur = numero totale di prescrizioni effettuate nella popolazione dello studio (n=3 462 876)

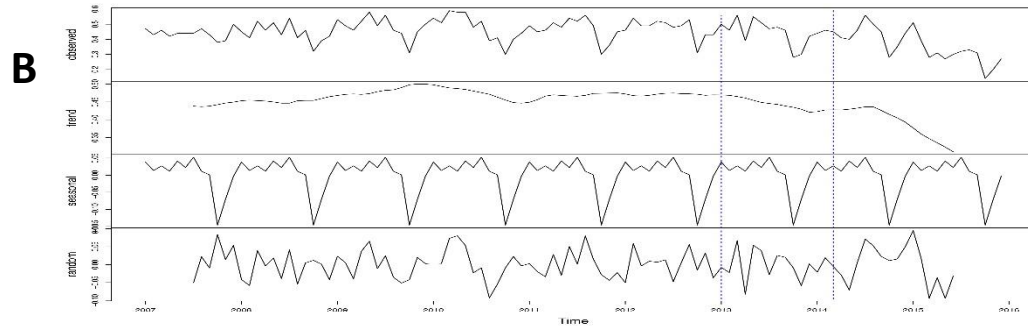
Resultati (8)

■ Serie temporali

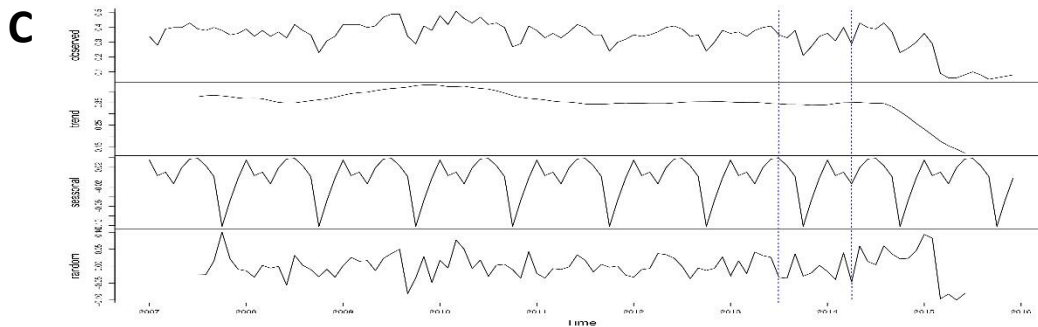
Almeno tre antidiabetico orali



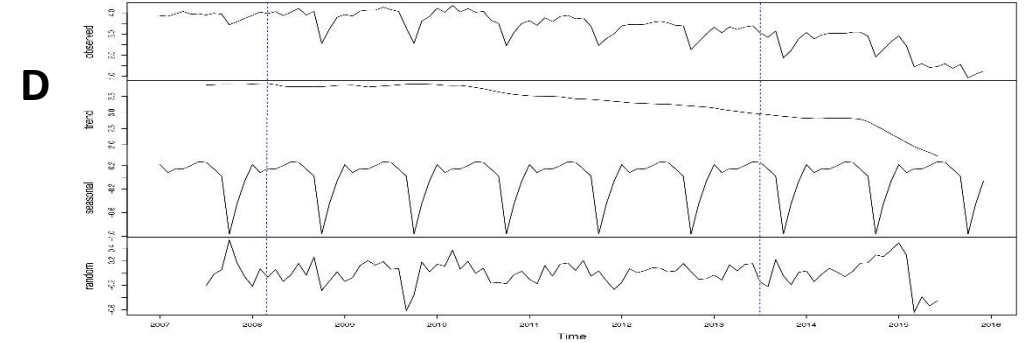
Metformina e FANS



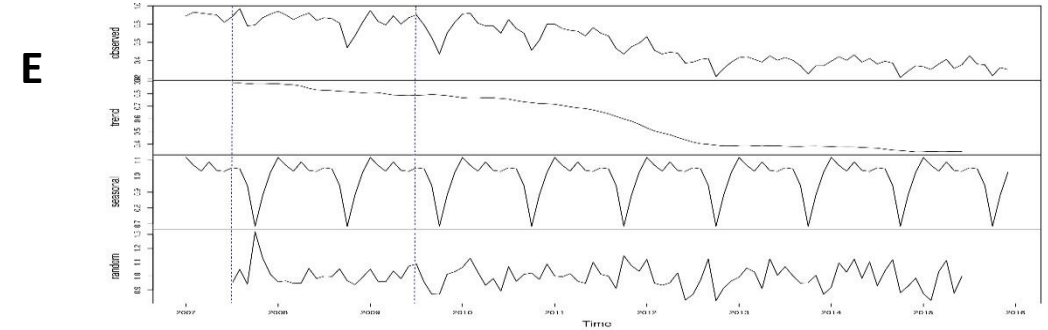
Anticoagulante orale e FANS



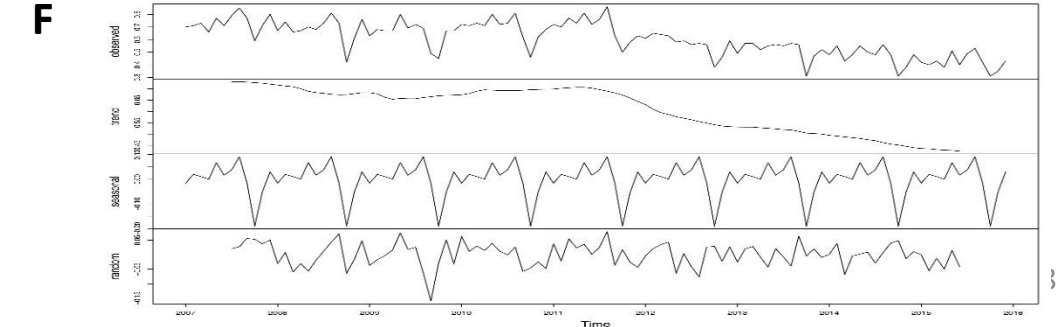
ACE inibitore o ARA2 e FANS



Almeno due anticolinergici



inibitore della colinesterasi e un farmaco bradicardizzante



Risultati (9)

- Impatto di 2 interventi sulla prevalenza di indicatori
 - In 5 dei 6 indicatori

	$\beta 1$			$\beta 2$			$\beta 3$			$\beta 4$			$\beta 5$		
	Pendenza prima dell'intervento			Variazione del livello della prevalenza nel corso del mese di intervento 1			Variazione del livello della prevalenza nel corso del mese di intervento 2			Variazione di pendenza derivante dall'intervento 1			Variazione di pendenza derivante dall'intervento 2		
	Estimation	IC95%	p-value	Estimation	IC95%	p-value	Estimation	IC95%	p-value	Estimation	IC95%	p-value	Estimation	IC95%	p-value
A	0,007	[0,006; 0,009]	<0,001	-0,02	[-0,083; 0,048]	0,597	0,008	[-0,064; 0,080]	0,825	-0,005	[-0,013; 0,003]	0,21	0,002	[-0,008; 0,012]	0,687
B	0,001	[0,000; 0,001]	0,137	-0,02	[-0,077; 0,046]	0,625	0,039	[-0,040; 0,117]	0,332	-0,004	[-0,011; 0,003]	0,3	-0,006	[-0,015; 0,002]	0,16
C	<0,001	[-0,001; 0,000]	0,649	-0,06	[-0,133; 0,019]	0,14	-0,039	[-0,132; 0,054]	0,411	0,01	[-0,005; 0,025]	0,21	-0,024	[-0,043; -0,006]	0,01
D	0,028	[-0,021; 0,078]	0,26	-0,06	[-0,471; 0,347]	0,767	-0,071	[-0,417; 0,275]	0,686	-0,041	[-0,092; 0,010]	0,11	-0,042	[-0,062; -0,022]	<0,001
E	0,004	[-0,030; 0,038]	0,814	0,047	[-0,074; 0,167]	0,447	0,011	[-0,086; 0,109]	0,818	-0,009	[-0,046; 0,028]	0,63	-0,002	[-0,010; 0,005]	0,545

Discussione (1)

- Co-prescrizione di FANS e ACE inibitori o ARA2 : il più comune++
- Prevalenza di soggetti esposti bassa per 5 dei 6 indicatori analizzati
- Per tutti gli indicatori, tranne per la combinazione di almeno 3 antidibetici orali, la prevalenza diminuisce col tempo
- Solo 2 raccomandazioni analizzati sembrano aver avuto un impatto significativo, più o meno ritardato nel tempo

Discussione (2)

■ Benefici :

- Studio delle co-prescrizioni in una stessa ricetta medica
- Banca dati medico-amministrativa: rappresentativa, esaustiva
- Selezione e validazione di indicatori: riferimenti opponibili, esperti, rilevanza clinica, validità

■ Limitazioni :

- Rischio di sottovalutazione: casa di cura (EHPAD) , ricoveri ospedalieri
- Difficoltà di stabilire un rapporto di causa-effetto tra la diminuzione della prevalenza e l'intervento
- Incompletezza delle comunicazioni per tutto il periodo
- Nessuna considerazione del contesto clinico e del dosaggio

■ Prospettiva:

- studio supplementi (Geolocalizzazione e il tipo di specificatori, IF inadeguate relative a diversi prescrittori, recidiva nel corso del tempo)

Conclusione – Indicatori (1)

- Bassa prevalenza da 5 a 6 indicatori analizzati
- Pratiche professionali sembravano sostanzialmente in linea con le buone pratiche mediche
- Miglioramento del margine probabilmente limitato
- Per gli indicatori più comuni: studio della recidiva e del impatto (effetti avversi, ricoveri)
- **Se necessario un'azione mirata potrebbe essere lanciata** (rivalutazione di ricette e sistematica valutazione geriatrica, il coinvolgimento dei farmacisti, migliorare la formazione per i medici prescrittori ad IF che necessitano di attenzione, strumenti informatici di assistenza alla prescrizione, di miglioramento di collegamento ospedale-città tra cui la conciliazione farmacologica)

Conclusione - Raccomandazioni (2)

- Formulare raccomandazioni sembra insufficiente
- Sviluppare una sistema di valutazione degli raccomandazioni:
 - Utilizzato dai medici prescrittori
 - Utilità per i medici prescrittori
 - Impatto reale sui pazienti
 - Sviluppare mezzi più appropriati per comunicare con i medici prescrittori (accessibilità)
 - Formati più adatti per la pratica clinica (lunghezza, formulazione)
 - Possibile ritorno di esperienza dei medici prescrittori sulle difficoltà o incapacità di rispettare le raccomandazioni

Vi ringrazio per l'attenzione