

VOL 17 / ANNO 2022 / PAG 155-168

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Gestione del paziente con encefalopatia epatica: studio
Real World su appropriatezza e aderenza ai trattamenti
indicati dalle Linee Guida



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research



ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

www.clinicoeconomics.eu

Editor in Chief

Giorgio L. Colombo

Associate Editors

Davide Croce
Luca Degli Esposti
Francesco S. Mennini

Project Assistant

M. Chiara Valentino

Editorial Board

Giacomo M. Bruno	Chiara Ottolini
Giorgio W. Canonica	Martino Recchia
Mauro Caruggi	Edgardo Somigliana
Stefano Carugo	Enrico Torre
Mauro De Rosa	Pierluigi Viale
Sergio Di Matteo	

Progetto grafico e impaginazione: newattitude comunicazione



www.savestudi.it

© S.A.V.E. S.r.l. 2022

Volume n. 17 / 2022 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - www.clinicoeconomics.info

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

Gestione del paziente con encefalopatia epatica: studio Real World su appropriatezza e aderenza ai trattamenti indicati dalle Linee Guida

G.L. Colombo¹ | M.C. Valentino² | B. Toraldo³ | A. Brunetti⁴ | P. Perotti⁵ | S. Vecchio⁵ | S. Migliazza⁵ | S. Di Matteo² | I. Begovic² | G.M. Bruno⁶

¹ CEFAT Centro di Economia del Farmaco e delle Tecnologie Sanitarie, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia

² S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l., Milano

³ Alfasigma S.p.A.

⁴ Research and Innovation Unit, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italy

⁵ Health Protection Agency of Pavia (ATS Pavia), Pavia, Italy

⁶ Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia

Corresponding author

Giorgio L. Colombo. Via G. Previati 74, 20149 Milano, c/o S.A.V.E. E-mail: giorgio.colombo@savestudi.it Tel: +39 02 48519230

ABSTRACT EN

BACKGROUND

The primary objective of this single-center retrospective cohort study was the evaluation, through the use of assisted databases (BDA) of the Pavia ATS, of the treatment modalities and relative consumption of health resources used in the field of overt hepatic encephalopathy, selecting patients on the basis of the consumption of drugs such as Rifaximin and non-absorbable disaccharides (Lactulose/Lactitol) considered as tracers of the patient with this pathology.

MATERIAL AND METHODS

To evaluate the differences in terms of consumption of health resources related to the different drugs under analysis, the annual costs were calculated by total patient cost, stratified for the different treatments, considering the sum of the total costs for the prescriptions of the drugs object of the analysis, hospitalizations for any cause, outpatient services for any cause and examinations for

ABSTRACT ITA

BACKGROUND

Il presente studio monocentrico di coorte retrospettivo, attraverso l'accesso alle banche dati assistite (BDA) dell'ATS di Pavia, selezionando i pazienti in base al consumo di farmaci quali Rifaximina e disaccaridi non assorbibili (Lattulosio/Lattitolo), si è posto come obiettivo primario la valutazione delle modalità di trattamento e del relativo consumo di risorse impiegate nella gestione dell'Encefalopatia Epatica conclamata.

MATERIALI E METODI

Al fine di valutare le differenze in termini di consumo di risorse sanitarie legate ai differenti farmaci in analisi, sono stati calcolati i costi annuali per costo totale paziente stratificato per i diversi trattamenti considerando la somma dei costi totali per le prescrizioni dei farmaci oggetto dell'analisi, le ospedalizzazioni per qualsiasi causa, i servizi ambulatoriali per qualsiasi causa e gli esami per qualsiasi causa (visite specialistiche e diagnostica) durante

any cause (specialist visits and diagnostics) during the one-year observation period. All costs were assessed from the point of view of the Italian National Health System. In addition, we wanted to analyze the appropriateness of use and adherence of Rifaximin, through the use of specific indicators.

RESULTS

Starting from the population available in the administrative databases of ATS-Pavia in the years 2017, 2018, 2019, 189 patients were identified, of which 103 were male (54%) and 86 (46%) females. The death rate, one year after diagnosis, was found to be over 80%. Out of 189 patients, 129 were identified who did not take any specific therapy and only 16 patients were prescribed Rifaximin 550 mg. The average daily cost of a patient undergoing therapy was € 86 compared to € 669 in the absence of the same. After one year of observation, mortality is reduced by 32% for those taking the therapy compared to untreated patients who lived more than a day after diagnosis. As adherence increases, a reduction in mortality is observed which is greater for high adherents to Rifaximin than for high adherents to Lactulose/Lactitol (41% vs 55%).

CONCLUSIONS

The importance of using more appropriate treatments after the first hospitalization of hepatic encephalopathy emerges from this study to reduce the high risk of relapses and reduce the impact of costs. Finally, administrative changes are necessary that can positively affect the quality of life of chronic patients who must remain increasingly protected and monitored as recommended by all experts.

KEYWORDS

Hepatic encephalopathy, real word, appropriateness, adherence, rifaximin, non-resorbable disaccharides.

il periodo di osservazione di un anno. Tutti i costi sono stati valutati dal punto di vista del Sistema Sanitario Nazionale italiano. Inoltre, si è voluta analizzare l'appropriatezza d'uso e l'aderenza della terapia con Rifaximina attraverso indicatori specifici.

RISULTATI

A partire dalla popolazione disponibile nei database amministrativi di ATS Pavia negli anni 2017, 2018, 2019 sono stati individuati 189 pazienti, dei quali 103 di sesso maschile (54%) e 86 (46%) di sesso femminile. A un anno dalla diagnosi il tasso di mortalità è risultato superiore al 80%. Su 189 pazienti, ne sono stati individuati 129 che non hanno mai assunto una terapia specifica e solo 16 pazienti ai quali è stata prescritta Rifaximina 550 mg. Il costo medio giornaliero di paziente sottoposto a terapia è risultato pari a 86 € rispetto a chi non la faceva che è risultato essere di 669 €. Dopo un anno di osservazione, la mortalità si riduce del 32% per chi assume la terapia rispetto ai pazienti non trattati vissuti più di un giorno dopo la diagnosi. Al crescere dell'aderenza si osserva una riduzione della mortalità che risulta essere maggiore per gli alto aderenti a Rifaximina rispetto agli alto aderenti a Lattulosio/Lattitolo (41% vs 55%).

CONCLUSIONI

Emerge dal presente studio l'importanza di utilizzare trattamenti più appropriati dopo il primo ricovero di encefalopatia epatica per ridurre l'elevato rischio di recidive e diminuire l'impatto sul consumo di risorse. Infine, si rendono necessarie modifiche di natura organizzativa che possono incidere positivamente sulla qualità di vita di questi pazienti che devono restare sempre più protetti e monitorati come raccomandato da tutti gli esperti.

KEYWORDS

Encefalopatia epatica, real word, appropriatezza, aderenza, Rifaximina, disaccaridi non riassorbibili.

BACKGROUND

L'Encefalopatia Epatica conclamata è una forma di sofferenza cerebrale causata da insufficienza epatica ossia una condizione determinata quando una malattia cronica del fegato ne compromette la funzionalità. Si manifesta con un ampio spettro di alterazioni neurologiche e psichiatriche la cui entità può variare da piccole anomalie subcliniche fino al coma. In questi pazienti le cellule del fegato perdono la capacità di metabolizzare efficacemente le sostanze tossiche (in particolare l'ammoniaca) causandone accumulo che altera il funzionamento delle cellule nervose a livello del Sistema Nervoso Centrale. L'encefalopatia epatica si associa a una riduzione della sopravvivenza e a un alto rischio di recidiva: è una condizione reversibile solo se viene tempestivamente riconosciuta e correttamente curata. Anche nella forma più lieve, l'encefalopatia epatica riduce in maniera significativa la qualità di vita dei pazienti e rappresenta un fattore di rischio per episodi di encefalopatia epatica severa.^{1,2}

Uno studio italiano³ basato su dati Real-world ha quantificato i costi sostenuti dal SSN per le ospedalizzazioni dovute a episodi di Encefalopatia Epatica conclamata. Dallo studio emerge che i pazienti con encefalopatia epatica sono caratterizzati da una storia clinica più severa di quella riportata in letteratura da studi condotti in altri paesi: la percentuale di nuovi ricoveri successivi al primo raggiunge il 62% risultando maggiore ad altri studi osservazionali italiani o a trial clinici; la probabilità che si arrivi al decesso durante il primo ricovero è del 32% (più alta rispetto a studi osservazionali e RCT), mentre la probabilità di decesso, relativamente ai soggetti dimessi, per tutte le cause si attesta al 29% nel primo anno e al 33% entro il secondo (parimenti maggiore rispetto a studi osservazionali e RCT), con un impatto economico per il SSN di circa 13.000 € per ogni paziente. Da tale base, riferendo il valore a livello Nazionale, la spesa complessiva è stimata a 200 milioni di euro con riferimento alla sola assistenza ospedaliera.

Nel corso del 2020 è stata poi svolta un'analisi addizionale,⁴ che aveva lo scopo di comparare le Linee Guida

sull'encefalopatia epatica e i dati Real World dopo un primo ricovero. L'analisi dell'aderenza alla terapia evidenzia due elementi principali: i pazienti dimessi dopo un episodio di encefalopatia epatica non assumono la terapia prescritta; solamente i pazienti più gravi paiono risultare maggiormente aderenti al trattamento. La risultanza più evidente è quella di utilizzare trattamenti più appropriati in seguito al primo ricovero, al fine di diminuire l'alto rischio di ricadute così come l'impatto dei costi a livello quantitativo.

Le numerose Linee Guida concordano che il trattamento farmacologico specifico per pazienti affetti da encefalopatia epatica debba essere fatto con disaccaridi non assorbibili, come Lattulosio e Lattitolo, in associazione ad antibiotici non assorbibili, Rifaximina. La disponibilità di informazioni accurate sulle reali modalità di prescrizione e di utilizzo dei farmaci nella pratica quotidiana possono rappresentare uno strumento di estremo interesse per i decisori pubblici e per gli stessi medici, per poterne verificare il reale utilizzo, l'efficacia derivante, gli esiti delle cure prescritte nonché il consumo di risorse economiche.⁵⁻⁹

Per le ragioni fin qui descritte si è deciso di condurre uno studio monocentrico, di coorte retrospettivo, il cui obiettivo primario è stato quello di valutare, attraverso l'accesso alle banche dati assistite (BDA) dell'ATS di Pavia, le modalità di trattamento e il relativo consumo di risorse sanitarie impiegate nell'encefalopatia epatica conclamata (numero di visite specialistiche, numero di esami, diagnostica per ciascun paziente), selezionando i pazienti sulla base del consumo dei farmaci Rifaximina e disaccaridi non assorbibili (Lattulosio/Lattitolo). I farmaci in analisi saranno pertanto utilizzati come driver dell'analisi per "tracciare" nel database i soggetti che li assumono. Sebbene lo scopo di tali banche dati sia diverso, queste si sono in realtà rivelate una fonte particolarmente utile, soprattutto grazie alla loro completezza per verificare i dati real world delle prescrizioni farmaceutiche.^{10,11}

MATERIALI E METODI

Al fine di valutare le differenze nel consumo di risorse legate ai farmaci in analisi sono stati calcolati: i costi totali annuali per paziente (stratificati per i diversi trattamenti, considerando la somma per le prescrizioni dei farmaci oggetto dell'analisi), le ospedalizzazioni per qualsiasi causa, i servizi ambulatoriali e gli esami per qualsiasi causa (visite specialistiche e diagnostica) durante il periodo di osservazione di un anno.

Tutti i costi sono stati valutati dal punto di vista del Sistema Sanitario Nazionale italiano.

Altro obiettivo del presente studio è stato quello di valutare l'appropriatezza d'uso e l'aderenza ai trattamenti indicati dalle Linee Guida attraverso l'uso di indicatori specifici. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità l'aderenza terapeutica è definibile come "il grado di effettiva coincidenza tra il comportamento individuale del paziente e le prescrizioni terapeutiche ricevute dal personale sanitario curante".¹² L'adesione alle prescrizioni farmacologiche generalmente comprende: l'aderenza intesa come assunzione dei farmaci nelle dosi e nei tempi indicati dal medico (posologia corretta) e la persistenza terapeutica, ossia il mantenimento nel tempo di una terapia farmacologica.

Per rendere fruibile e concreta tale progettualità gli outcomes considerati sono: persistenza, aderenza alla terapia e mortalità.

Il numero totale di giorni in terapia dei pazienti è stato analizzato attraverso l'utilizzo dei "Defined Daily Dose" (DDD). La compliance alla terapia è stata calcolata utilizzando la tecnica del Medical Possession Rate (MPR), che si definisce come il rapporto tra il numero di confezioni dispensate durante il periodo di persistenza moltiplicato per il numero di DDD per confezione, diviso per il numero totale di giorni fino al cambiamento della terapia.

I dati sulla mortalità dei pazienti sono stati rilevati servendosi dei registri di morte dell'ATS di Pavia. Le informazioni demografiche includono: distribuzione dell'età di diagnosi dei pazienti, sesso e anno di diagnosi. Sono

stati considerati i pazienti afferenti ad ATS Pavia di entrambi i sessi con età ≥ 18 anni a cui è stata prescritta una terapia a base di Rifaximina e/o Disaccaridi nel periodo 2017- 2019 ad esclusione degli assistiti HIV positivi, tossicodipendenti e con problemi psichiatrici per ragioni di riservatezza. Le informazioni sul trattamento comprendono la data di inizio e fine terapia, eventuale switch tra i 2 dosaggi di Rifaximina (200 mg e 550 mg); data di eventuale inizio di terapia combinata Discaccaride con Rifaximina.

I pazienti selezionati sulla base dei criteri appena esposti sono stati seguiti per 12 mesi registrando anche il tempo trascorso in giorni tra la data della diagnosi e quella della prima prescrizione o la data di morte per i deceduti entro l'anno di osservazione.

I pazienti sono stati selezionati dopo ricovero ospedaliero con diagnosi principale o secondaria di EPS (cod. 572.2), in aggiunta per i pazienti trattati, il farmaco è stato un ulteriore elemento tracciante.

Per la popolazione target individuata sono state estratte le prescrizioni di:

- » **Lattulosio** (brand e generico) solo EPS → ATC: V03AB → Epalfen, Laevolac, Normase;
- » **Lattitolo** (brand e generico) EPS → ATC: V03AB → Portolac: 200 g polvere, 500 ml sciroppo (considerati in modo diverso);
- » **Rifaximina** (brand) ATC: A07AA11
 - 200 mg → Normix, Rifacol
 - 550 mg → Tixteller.

La **data indice**, intesa come data di inizio osservazione, è stata considerata la data di diagnosi sia per i pazienti che non hanno ricevuto una prescrizione sia per quelli che hanno ricevuto almeno una prescrizione dei farmaci traccianti per l'analisi (Rifaximina, Lattulosio, Lattitolo) entro 45 giorni dalla data di diagnosi.

Nel caso di pazienti per i quali sono trascorsi più di 45 giorni tra la data della diagnosi e quella della prima prescrizione, è stata considerata quest'ultima come data indice; nel caso dei due pazienti per i quali è trascorso

più di un anno tra diagnosi e prima prescrizione, questi sono stati considerati come non trattati.

Per ovviare a sovrastime di alto-aderenza, in caso di decesso prematuro o ultima prescrizione occorsa a ridosso del termine del periodo di osservazione, i giorni di terapia (al numeratore) e l'intervallo tra prima e ultima prescrizione (al denominatore) sono stati ponderati nel seguente modo: l'intervallo è stato interrotto alla data di fine osservazione mentre il totale delle DDD della prescrizione è stata ridotta in modo da non superare il gap tra l'ultima prescrizione e la fine del periodo di osservazione.

Dall'analisi sono stati esclusi 17 pazienti poiché il termine del periodo di osservazione superava febbraio 2020.

RISULTATI

Il dataset è stato generato per valutare il consumo di ciascuno dei farmaci di interesse per la Rifaximina, distinguendo i due differenti dosaggi disponibili: 200 e 550 mg, per Lattulosio e Lattitolo, accorpandoli nella categoria *disaccaridi*.

Dei tre farmaci di interesse sono stati considerati i consumi avvenuti nel periodo di osservazione, individuando prima ed ultima prescrizione per ciascuna terapia all'interno dell'anno di osservazione.

Sono stati individuati i **costi** per ciascun paziente entro un anno dall'inizio dell'osservazione. Per il calcolo dei costi contribuiscono i farmaci considerando solo quelli di interesse (disaccaridi e Rifaximina, per i pazienti che hanno ricevuto terapia), i ricoveri e le visite specialistiche.

Dopo avere individuato i consumi è stato possibile calcolare l'**aderenza** grazie alla **Defined Daily Dose (DDD)** definita come la dose media di un farmaco assunta giornalmente da un paziente adulto, con riferimento all'indicazione terapeutica principale del farmaco stesso:¹³ il database è stato quindi arricchito con il numero di DDD, ottenuto dalla posologia corretta, definita dal riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) per ciascuno dei farmaci in oggetto (Tabella 1).

ELABORAZIONE ED ANALISI DEI DATI

Le elaborazioni statistiche sono state possibili utilizzando il software "Rstudio", sul quale sono stati predisposti i seguenti *dataset* di analisi: *aderenza alla Rifaximina (200 mg + 550 mg); consumo o meno di Rifaximina 550 mg; aderenza a Lattulosio + Lattitolo; aderenza alla Rifaximina 200mg; utilizzo o meno della combinazione Rifaximina con Lattulosio/Lattitolo. L'analisi si è focalizzata sui singoli farmaci, in quanto il campione trattato con le combinazioni risultava troppo disperso.*

Sono stati individuati i costi per ciascun paziente ad un anno dall'inizio dell'osservazione composti da farmaci (per i pazienti che hanno ricevuto terapia), ricoveri e visite specialistiche.

Il primo confronto in termini di costi e mortalità è stato effettuato tra i pazienti che hanno seguito una terapia e quelli che non l'hanno seguita; questi ultimi divisi tra quelli deceduti il giorno stesso della diagnosi e quelli deceduti in seguito. Sono stati utilizzati i seguenti test statistici: il test di Fisher sui coefficienti di un modello di regressione lineare (nel caso delle variabili relative ai costi) per valutare la significatività rispetto alle suddivisioni fatte; ed il test di chi quadro sul modello di regressione logistica stimato per la mortalità, in quanto variabile dicotomica. Infine, per valutare la significatività è stato considerato il p-value, usando come valore-soglia 0,05.

Il confronto tra cluster è avvenuto nel seguente modo: *Confronto tra costi totali medi; Confronto tra costi giornalieri medi; Confronto tra mortalità (numero di pazienti deceduti / numero pazienti totali); F test per la significatività della suddivisione in gruppi nel determinare i costi totali medi (attraverso un modello di regressione lineare multipla); F test per la significatività della suddivisione in gruppi nel determinare i costi giornalieri medi (attraverso un modello di regressione lineare multipla); F test per la significatività della suddivisione in gruppi nel determinare la mortalità (attraverso un modello di regressione logistica multipla).*

I confronti successivi si basano sul diverso consumo di farmaci, e vengono effettuati secondo il seguente schema: *Confronto tra costi totali medi; Confronto tra*

TABELLA 1

Farmaci in analisi

ATC	Descrizione ATC	AIC	Descrizione AIC	DDD
V03AB	LATTULOSIO	022711129	LAEVOLAC EPS*SCIR 180ML 66,7%	2 gg
		023535166	NORMASE EPS*SCIR 200ML 66,7%	2 gg
		024409144	EPALFEN EPS*SCIR 400ML 65%	5 gg
V03AB	LATTITOLO	029563018	PORTOLAC EPS*OS POLV. 200 G	10 gg
		029563044	PORTOLAC EPS*SCIR. 500 ML	17 gg
A07AA11	RIFAXIMINA	25300029	NORMIX*AD 12CPR RIV 200 MG	2 gg
		25303025	RIFACOL*AD 12CPR RIV 200 MG	2 gg
A07AA11	RIFAXIMINA	041924046	TIXTELLER 550 MG 56 CPR	28 gg

costi giornalieri medi; Confronto tra mortalità (numero di pazienti deceduti / numero pazienti totali); F test per la significatività della suddivisione in gruppi nel determinare i costi totali medi (attraverso un modello di regressione lineare multipla); F test per la significatività della suddivisione in gruppi nel determinare i costi giornalieri medi (attraverso un modello di regressione lineare multipla); F test per la significatività della suddivisione in gruppi nel determinare la mortalità (attraverso un modello di regressione logistica multipla).

Si è infine ristretta l'analisi ai soli pazienti che hanno ricevuto una terapia, per cui Confronto tra costi totali medi; Confronto tra costi giornalieri medi; Confronto tra costi medi escludendo i farmaci; Confronto tra costi giornalieri medi escludendo i farmaci; Confronto tra mortalità (numero di pazienti deceduti / numero pazienti totali); F test per la significatività della suddivisione in gruppi nel determinare i costi totali medi (attraverso un modello di regressione lineare multipla); F test per la significatività della suddivisione in gruppi nel determinare i costi giornalieri medi (attraverso un modello di regressione lineare multipla); F test per la significatività della suddivisione in gruppi nel determinare i costi totali medi SENZA FARMACI (attraverso un modello di regressione lineare multipla); F test per la significatività della suddivisione in gruppi nel determinare i costi giornalieri medi SENZA FARMACI (attraverso un modello di regressione lineare multipla); F test per la significatività della suddivisione in gruppi nel determinare la mortalità (attraverso un modello di regressione logistica multipla).

A partire dalla popolazione disponibile nei database

amministrativi dell'ATS di Pavia negli anni 2017, 2018, 2019 sono stati individuati 189 pazienti, dei quali 103 di sesso maschile (54%) e 86 (46%) di sesso femminile che corrispondevano ai criteri sopra esposti.

La distribuzione dei pazienti rispetto all'anno di diagnosi presenta un'asimmetria immediatamente riconoscibile, in quanto, a un sostanziale equilibrio tra i pazienti aventi una diagnosi effettuata tra il 2017, ovvero 75 (40%) e il 2018, ovvero 70 (37%) segue un numero di pazienti aventi la diagnosi nel 2019, ovvero 44 (23%), che è stato ridotto dall'eliminazione dal database dei pazienti aventi il periodo di osservazione che terminava nel 2020 per non incorrere in possibili bias dovuti all'inizio della pandemia di COVID-19.

L'età alla diagnosi si concentra prevalentemente tra i 60 e i 90 anni (83%).

Rispetto al totale degli assistiti in analisi nel periodo di riferimento è stato registrato il decesso di 158 pazienti, per 146 dei quali è disponibile la scheda di morte in cui viene riportata la causa. Il tasso di mortalità, a un anno dalla diagnosi, è risultato essere circa dell'84%.

Si tratta di un dato "real world" che potrebbe essere inficiato da una popolazione di riferimento particolarmente compromessa. L'età media avanzata del campione Pavese riflette la complessità e il grado di compromissione dei pazienti. A questo proposito è stata effettuata un'analisi su due sottogruppi di pazienti: dopo aver individuato l'età mediana, che è risultata essere 75 anni, si sono suddivisi i pazienti tra quelli con età inferiore e quelli con

età superiore a 75 anni. Osservando i dati di mortalità sui due gruppi si è osservato come questa fosse di poco inferiore al 90% nei pazienti con età inferiore a 75 anni e superiore al 95% nei pazienti con età superiore.

I farmaci in studio sono stati utilizzati come driver dell'analisi per "tracciare" nel database i soggetti a cui sono stati somministrati: osservando l'utilizzo delle diverse terapie, dal totale si può evincere che le stesse non sono mutualmente esclusive dal momento che vi sono pazienti che assumono più di un farmaco.

Su 189 pazienti, ne sono stati individuati 129 che non hanno assunto alcuna terapia specifica e sono stati solo 16 i pazienti ai quali è stata prescritta Rifaximina 550 mg (Figura 1).

Di ogni paziente sono stati acquisiti i dati relativi ai 12 mesi successivi alla diagnosi considerando anche il tempo trascorso (in giorni) tra la data di diagnosi e quella di inizio della terapia oppure tra la diagnosi e la data di morte (per i deceduti entro l'anno di osservazione). Il *permissible gap* tra la data di diagnosi e la data di prima prescrizione è stato fissato a 45 giorni, permettendo di ottenere una numerica certamente superiore. Definendo simili parametri si individuano 2 evidenti *outliers* per i quali la distanza tra diagnosi e terapia è superiore a 100 giorni (non è però escluso che si tratti di un possibile errore di input); ve ne sono poi altri 2 per i quali la distanza è superiore a 45 giorni ma inferiore a 100 questo può essere considerato un dato oggettivamente buono in quanto rivela che la maggior parte dei pazienti inizia la terapia entro 45 giorni dalla diagnosi (Figura 2).

Per quanto riguarda i **costi medi** si è osservato che il 92% del totale (prescrizioni dei farmaci, ospedalizzazioni, servizi ambulatoriali, esami per qualsiasi causa durante l'anno di rilevazione) pari a 6.562 € è riconducibile al ricovero, mentre il 5% (337 €) alla diagnostica e alla specialistica. È importante quindi sottolineare quanto il costo del ricovero incida sul costo totale rispetto ai costi attribuibili ai farmaci che pesano solamente per il 4% (253 €). Bisogna precisare a questo proposito che tra i farmaci sono stati presi in considerazione per i costi solamente Rifaximina e i Disaccaridi non assorbibili. Ciò

FIGURA 1
Utilizzo delle terapie

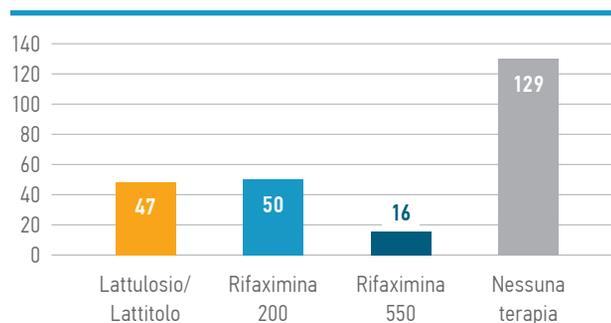
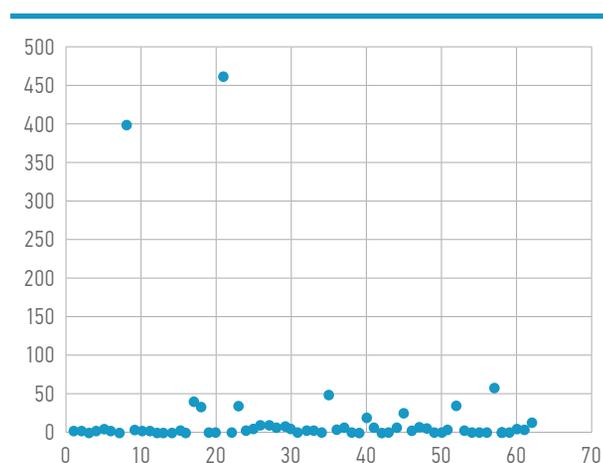


FIGURA 2
Tempo tra diagnosi e inizio terapia



comporta che più di due terzi dei pazienti abbiano un costo relativo ai farmaci pari a 0 €, aspetto che sicuramente riduce la media di tale voce di costo.

Si è poi passati al calcolo dell'**aderenza**, attraverso l'MPR (Medical Possession Rate), categorizzando i livelli di aderenza secondo i seguenti range:

- » inferiore all'80% medio-basso aderenti
- » maggiore dell'80% fortemente aderenti

Per i disaccaridi, Lattulosio e Lattitolo (considerati insieme come un'unica terapia) emerge che l'aderenza è alta per il 43% dei pazienti, medio-bassa per il 57%.

In merito ai differenti dosaggi di Rifaximina, è stato rilevato che la formulazione a 550 mg (indicata specificamente per la riduzione delle recidive di episodi di encefalopatia epatica) ha avuto un'aderenza più alta (9 pazienti alto aderenti su 16 pari al 56%) rispetto alla

200 mg (11 pazienti alto aderenti su un totale di 50 pazienti pari al 22%).

Una delle motivazioni a supporto di simile evidenza potrebbe essere riferito alla posologia: Rifaximina 200 mg prevede l'assunzione di 6 compresse al giorno (elemento che potrebbe disincentivarne l'utilizzo) rispetto alla 550 mg che ne prevede solo 2.

La classificazione è stata fatta suddividendo in base all'aderenza al fine di poter valutare le differenze tra le diverse categorie: per la Rifaximina 550 mg non è stata finalizzata a causa della scarsa numerosità del campione, che rappresenta uno dei limiti più importanti riscontrato nel corso delle analisi.

Tale aspetto potrebbe inficiare sulla significatività statistica: è verosimile che alcuni dei risultati potrebbero variare qualora venisse coinvolto un numero di pazienti più ampio.

Passando all'analisi dei costi, sono state condotte 2 simulazioni: una sui "costi annuali" e l'altra sui "costi-die", per il fatto che, trattandosi di pazienti (in numerosità ridotta) che hanno una sopravvivenza limitata nel tempo, l'impatto è più rilevante nel breve termine piuttosto che nel lungo termine. In questo modo si è cercato di ovviare in parte al tema della scarsa numerosità campionaria, andando nel dettaglio del costo die.

In Figura 3 è rappresentato il **costo medio complessivo** (nel periodo di osservazione) dei pazienti che hanno effettuato la terapia rispetto a chi non ha assunto alcuna terapia, mentre la Figura 4 mostra il **costo medio giornaliero** (di paziente sottoposto a terapia rispetto al caso di assenza della medesima). Occorre evidenziare che il costo attribuito ai pazienti *senza terapia deceduti il giorno della diagnosi* corrisponde al costo del ricovero. Il costo dei pazienti *senza terapia sopravvissuti dopo la diagnosi* aumenta inevitabilmente, dal momento che si tratta di persone che sopravvivono più a lungo. Mediamente il tasso di sopravvivenza è intorno ai 65 giorni (per i pazienti senza terapia). Qualora venga iniziata una terapia, il costo può raggiungere l'importo di 12.562 € ma solo 794,25 € di questi sono riconducibili al farmaco:

FIGURA 3

Costo medio complessivo (terapia vs no terapia)

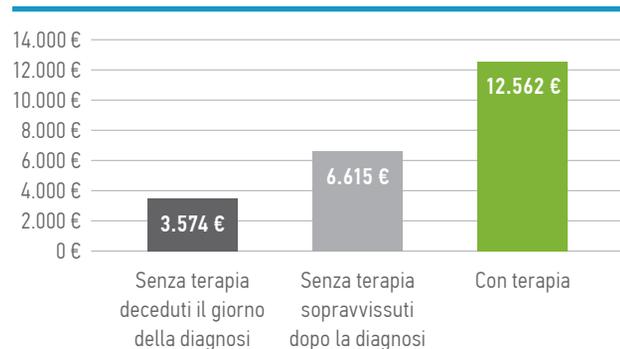
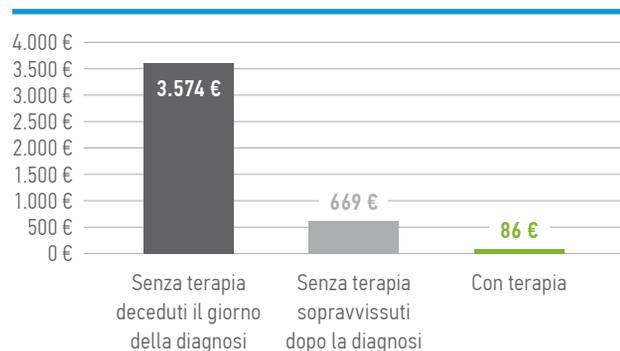


FIGURA 4

Costo medio giornaliero (terapia vs no terapia)



ciò che va ad impattare maggiormente sull'ammontare finale sono le spese per visite e per ricoveri.

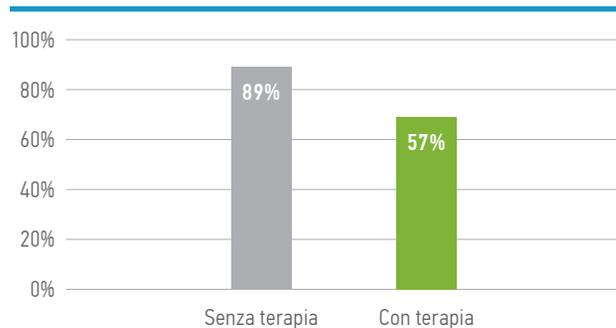
È poi importante ribadire che si è valutato il costo complessivo sull'anno, per poi riportarlo a livello giornaliero, dal momento che le grandi differenze si apprezzano sul singolo giorno a causa della bassa numerosità campionaria. Nell'analisi successiva, si è proceduto con la suddivisione del campione, a seconda dell'utilizzo e dell'aderenza alle diverse terapie, effettuando i confronti tra i vari gruppi in termini di costi e mortalità.

Il tempo medio di sopravvivenza per i pazienti che assumono una terapia è di 247 giorni indipendentemente dal fatto che la terapia sia a base di Lattulosio/Lattitolo o di Rifaximina, rispetto ai 65 giorni dei pazienti che non assumono alcuna terapia.

In Figura 5 viene mostrata la mortalità dei pazienti che hanno assunto una terapia rispetto ai pazienti che non hanno assunto alcuno dei farmaci in studio. Dopo un

FIGURA 5

Mortalità a 1 anno (terapia vs no terapia)



anno di osservazione la mortalità per chi assume la terapia si riduce del 32% rispetto a quelli non trattati vissuti per più di un giorno dopo la diagnosi. Si riduce inoltre del 43% per i pazienti che hanno assunto terapia rispetto ai pazienti non trattati e che sono deceduti il giorno stesso della diagnosi.

Una particolare considerazione da fare è relativa all'orizzonte temporale in cui è condotta la presente analisi fissato a un anno: dai dati analizzati è emerso che il 50% dei pazienti che seguono la terapia sopravvivono di più, oltre l'anno. Tuttavia, per ragioni metodologiche, questa casistica non è stata approfondita.

Proseguendo con il confronto, mediante il modello di regressione si è passati al calcolo della significatività delle differenze tra i diversi gruppi delle voci elencati in tabella: costi totali, costi giornalieri, tempi di sopravvivenza e mortalità.

A seconda che sia assunta o meno una terapia si apprezzano differenze statisticamente significative evidenziate dai test effettuati, in termini di costi totali, giornalieri (pesati entrambi rispetto al tempo di sopravvivenza), tempo di sopravvivenza e mortalità.

L'analisi dei **costi medi giornalieri** permette di fornire una misura reale della spesa media generata quotidianamente dai pazienti.

In Tabella 2 vengono confrontati i costi medi giornalieri riferiti all'aderenza a Rifaximina (nei due dosaggi disponibili) rispetto all'aderenza a Lattulosio/Lattitolo. I basso-medio aderenti a Rifaximina costano 80 € al giorno

contro gli 86 € di Lattulosio/Lattitolo. Gli alto aderenti 87 € contro i 73 €.

La stessa valutazione del costo medio giornaliero in base all'aderenza è stata condotta anche sulla sola Rifaximina 200 mg: i basso-medio aderenti costano mediamente 70 € e gli alto aderenti 91 € (Figura 6).

Analogamente ai costi medi complessivi, nel caso della Rifaximina 550 mg anche per i costi medi giornalieri non è stata possibile la suddivisione in basso-medio/alta aderenza alla terapia ma è stato valutato solo l'utilizzo del farmaco, a causa della scarsa numerosità campionaria ed una quasi totalità di pazienti alto aderenti (Figura 7).

Anche in questo caso dall'analisi statistica rispetto ai costi medi giornalieri emerge che il confronto tra pazienti che assumono terapie e quelli non assumono alcuna terapia è statisticamente significativo: importante sottolineare che questo confronto è stato effettuato, ancora una volta, su tutto il database. Se lo stesso viene condotto sull'insieme dei pazienti che effettuano la terapia, l'aderenza alle diverse terapie non risulta più statisticamente significativa nel determinare i costi medi giornalieri. Ciò è dovuto alla scarsa numerosità campionaria e mette in luce nuovamente il sottoutilizzo di Rifaximina 550 mg.

L'ultimo confronto ha voluto indagare la significatività in termini di sopravvivenza in base al livello di aderenza alle Terapie. Dall'analisi statistica emerge che il tempo medio di sopravvivenza è stato significativamente influenzato dalla terapia seguita (Figura 8).

I pazienti con aderenza bassa-media a Rifaximina sopravvivono in media 229 giorni contro i 269 giorni dei pazienti basso-medio aderenti alla terapia con Lattulosio/Lattitolo. I pazienti alto aderenti a Rifaximina invece, sopravvivono in media 294 giorni contro i 213 giorni dei pazienti alto aderenti alla terapia con Disaccaridi.

Degno di nota anche il confronto dei giorni di sopravvivenza degli stessi alto aderenti a Rifaximina rispetto ai 176 giorni dei pazienti che assumono altri farmaci, esclusa la Rifaximina.

TABELLA 2

Costo medio giornaliero in base ad aderenza

Categorie	Costo giornaliero medio Rifaximina	Costo giornaliero medio Lattulosio/Lattitolo
Basso-medio aderenti	80 €	86 €
Alto aderenti	87 €	73 €
Senza terapia deceduti il giorno della diagnosi	3.574 €	3.574 €
Senza terapia sopravvissuti dopo la diagnosi	669 €	669 €

I grafici raffiguranti la mortalità in base all'aderenza ai farmaci in studio forniscono importanti elementi di riflessione: al crescere dell'aderenza si osserva una riduzione della mortalità che risulta essere maggiore per gli alto aderenti a Rifaximina rispetto agli alto aderenti a Lattulosio/Lattitolo (41% vs 55%) (Figura 9).

Infine, il confronto della mortalità è stato fatto anche rispetto alle due formulazioni disponibili di Rifaximina (in termini di aderenza rispetto al dosaggio da 200mg, e di utilizzo per la 550mg): in questo caso è apprezzabile che il tasso di mortalità nei pazienti che assumono terapie ad esclusione di quella con Rifaximina 550 mg

(59%), è superiore rispetto al tasso di mortalità che si registra nei pazienti alto aderenti per lo stesso specifico dosaggio (50%) (Figure 10, 11).

Come ultima considerazione, è bene ricordare che le analisi sull'utilizzo dei diversi farmaci potrebbero essere influenzate dal consumo di *altri* farmaci. Nello studio sugli aderenti alla Rifaximina molti pazienti erano in trattamento anche con Lattulosio e Lattitolo. Questo fa sì che sia difficile isolare gli effetti del singolo farmaco e determinare quanto sia effettivamente efficace nella determinazione degli endpoint scelti (costi e mortalità). Per poter effettuare uno studio davvero accurato servirebbe avere un campione molto più grande in cui poter isolare pazienti che utilizzano unicamente i singoli farmaci e quelli che utilizzano le combinazioni. Naturalmente su questo dataset non è stato possibile visto il numero esiguo di pazienti che seguono le diverse terapie.

FIGURA 6

Costo medio giornaliero in base all'aderenza a Rifaximina 200 mg

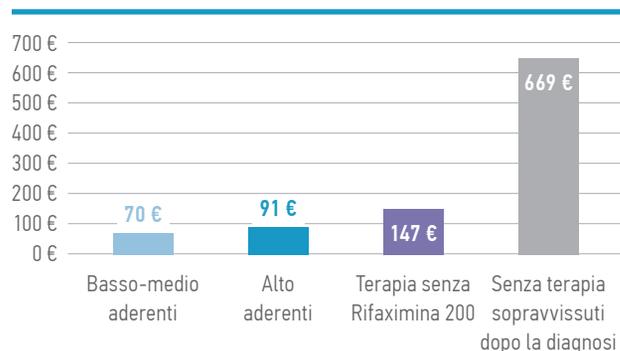
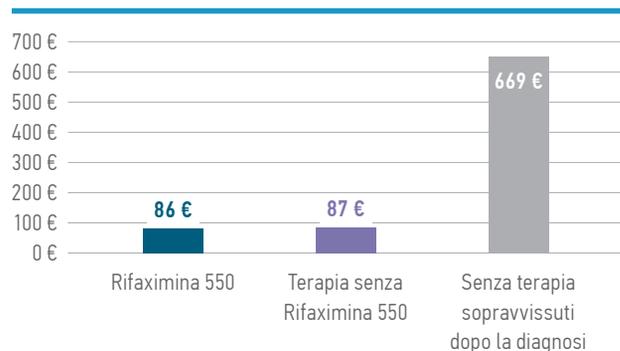


FIGURA 7

Costo medio giornaliero in base ad uso di Rifaximina 550 mg



DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il problema dell'inadeguata aderenza e persistenza ad un trattamento farmacologico è annoso e quanto mai lontano da una piena comprensione delle cause e delle eventuali soluzioni. Quando i farmaci vengono assunti con diverso grado di deviazione rispetto al regime prescritto, si possono creare alterazioni situazione-specifiche nel rapporto rischio/beneficio, sia per ridotto beneficio sia per aumentato rischio sia per entrambe le condizioni.

Numerosi studi hanno dimostrato che inadeguate aderenza e persistenza al trattamento contribuiscono a un aumento di morbilità e mortalità per una grande varietà di malattie e, in contemporanea, ad un incremento significativo dei costi correlati alla gestione della salute.

L'encefalopatia epatica da una parte comporta una se-

FIGURA 8

Tempo medio di sopravvivenza in base all'aderenza

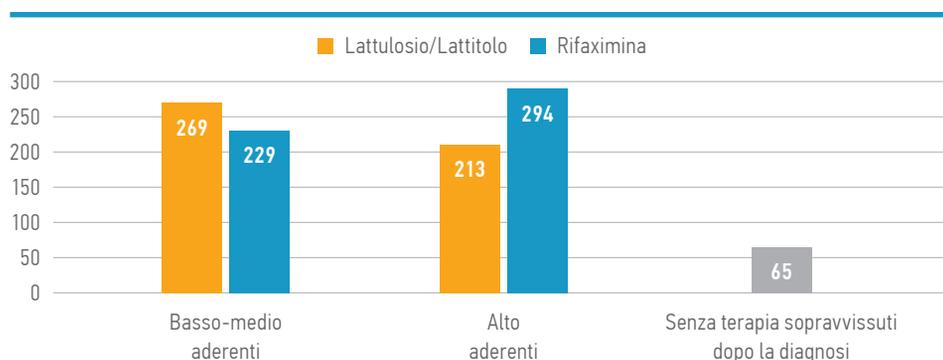
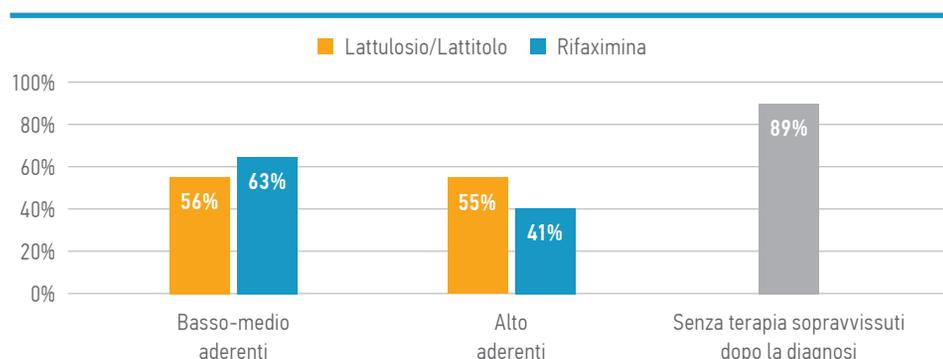


FIGURA 9

Mortalità in base ad aderenza



rie di problemi pratici che gravano quasi completamente sulle famiglie che devono assistere il loro congiunto senza avere le adeguate informazioni e dall'altra determina ingenti costi a carico del Servizio Sanitario Nazionale ed è una delle cause principali di ospedalizzazioni ripetute in pazienti con cirrosi nonostante l'impiego della terapia standard.¹⁴⁻¹⁷

Diventa quindi fondamentale trattare tempestivamente questi pazienti, mettere in atto ogni strategia che possa migliorare l'aderenza alla terapia e predisporre adeguati percorsi di trattamento.

L'analisi dell'aderenza alla terapia evidenzia due aspetti fondamentali: i pazienti dimessi dopo un episodio di Encefalopatia epatica raramente assumono la terapia prescritta e solo i pazienti più gravi sembrerebbero essere più aderenti al trattamento. Emerge in maniera decisa l'indicazione di utilizzare trattamenti più appropriati dopo il primo ricovero per ridurre l'elevato rischio di ricadute e diminuire l'impatto dei costi.

Dall'analisi dei dati emergono risultati piuttosto lineari, anche se non possono essere considerati definitivi

a causa delle ridotte dimensioni del dataset in seguito all'analisi dei sottogruppi, riducendosi le popolazioni di riferimento. Se si considerano solo i pazienti che hanno ricevuto terapie, effettuando test che inevitabilmente tengono conto della numerosità, si apprezzano differenze nei valori ma non nella significatività. In statistica generalmente viene considerato accettabile un valore soglia di 30 elementi per gruppo. Per tale motivo si considera necessario estendere l'arruolamento ad altri centri ed ampliare la popolazione oggetto dello studio.

Superando gli aspetti prettamente statistici, aver individuato solo 16 utilizzatori di Rifaximina 550 mg, evidenzia una reale criticità relativa al sottoutilizzo del farmaco. Ciò potrebbe essere riconducibile alla più facile reperibilità di Rifaximina 200 mg dispensata nelle farmacie aperte al pubblico, rispetto al dosaggio superiore che nel territorio dell'ATS di Pavia viene distribuito unicamente a livello ospedaliero. Un altro aspetto da indagare è relativo alla problematica reale rappresentata dai pazienti medio aderenti, che pesano da un punto di vista economico ancor più dei basso aderenti.

FIGURA 10

Mortalità in base all'aderenza a Rifaximina 200 mg

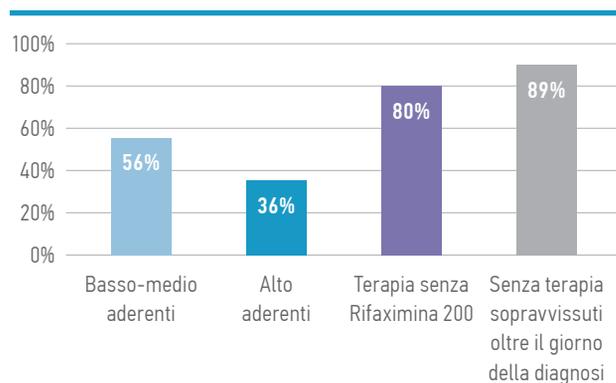
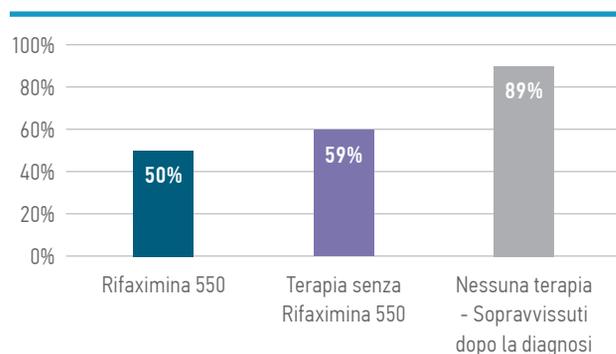


FIGURA 11

Mortalità in base ad uso di Rifaximina 550 mg



In merito alla tempistica intercorsa tra la diagnosi e l'inizio della terapia, aver individuato solo 2 outliers netti può essere considerato un dato oggettivamente buono.

La possibile non completezza delle informazioni rappresenta un ulteriore limite di questo studio: non è noto infatti se i pazienti abbiano fatto ricorso a prestazioni al di fuori delle strutture pubbliche e che tipo di indagini abbiano condotto, il database amministrativo da cui sono state estrapolate le informazioni non comprende, naturalmente, le prestazioni erogate in regime privatistico.

In ultimo, un aspetto di cui tenere indubbiamente conto nella gestione attuale dell'encefalopatia epatica, riguarda gli effetti della pandemia da Covid-19, un contesto di emergenza sanitaria che ha generato ritardi in fatto di diagnosi, screening e follow up a tutto tondo. Sarà interessante analizzare in un secondo momento i dati riferiti all'anno 2020, al fine di osservare come le visite specialistiche, visite ambulatoriali, prescrizioni dei farmaci relativi all'encefalopatia epatica siano cambiate nel 2020. Un recente studio¹⁸ ha stimato che ritardare l'inizio delle cure di 12 mesi decuplica le complicanze e i decessi nei 5 anni successivi. È quindi indispensabile indicare quali sono le prestazioni differibili e quelle indifferibili in questi pazienti ad alto rischio di complicanze. Inoltre, le cure e il monitoraggio dei malati cronici a rischio dovrebbero continuare attraverso approcci innovativi come il tele-monitoraggio e la telemedicina oppure decentralizzando esami e prestazioni spostandoli dall'ospedale al territorio per evitare di esporre i pazienti fragili a rischi inutili. Sarebbe anche di grande aiuto semplificare gli atti burocratici come rinnovare automaticamente i piani terapeutici, consentire il ritiro dei farmaci ospedalieri presso la farmacia di fiducia o consegnarli direttamente a casa, incrementare le confezioni erogabili e tutte le altre modifiche di natura amministrativa che possono incidere positivamente sulla qualità di vita di pazienti cronici che devono restare sempre più protetti e monitorati come raccomandato da tutti gli esperti.

DISCLOSURE

Il presente lavoro è stato supportato con un contributo incondizionato di Alfasigma Italia S.p.A.

BIBLIOGRAFIA

1. Bass NM, et al. *Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy*. N Engl J Med. 2010 Mar 25;362(12):1071-81.
2. Patidar KR, et al. *Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015 Nov;13(12):2048-61.
3. Sciattella P, et al. *Valutazione degli outcome clinici e dei costi ospedalieri dell'encefalopatia epatica conclamata: un'analisi sui dati "real life" della Regione Marche [Clinical outcomes and hospital costs of hepatic encephalopathy: an analysis of "real life" data from Marche Region]*. Recenti Prog Med. 2018 Dec;109(12):585-594. Italian.
4. Sciattella P, et al. *PDG79 Patients with Hepatic Encephalopathy after Hospitalization Are NOT Compliant with Guidelines*. Value in Health. December 2020. Volume 23, Supplement 2. S532.
5. Suraweera D, et al. *Evaluation and Management of Hepatic Encephalopathy: Current Status and Future Directions*. Gut Liver. 2016 Jul 15;10(4):509-19.
6. Festi D, et al. *Encefalopatia epatica*. Recenti Prog Med 2016; 107: 378-385.
7. Gundling F, et al. *Mortalität und ökonomische Auswirkungen der hepatischen Enzephalopathie bei Leberzirrhose in deutschen Krankenhäusern auf der Basis von G-DRG-Kostendaten [Prognostic significance and economic burden of hepatic encephalopathy in liver cirrhosis in German hospitals based on G-DRG data]*. Z Gastroenterol. 2020 Apr;58(4):323-331. German.
8. Neff G, et al. *Systematic Review of the Economic Burden of Overt Hepatic Encephalopathy and Pharmacoeconomic Impact of Rifaximin*. Pharmacoeconomics. 2018 Jul;36(7):809-822.
9. Hudson M, et al. *Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019 Apr;31(4):434-450.
10. Casula M, et al. *I database amministrativi come fonti di dati per la ricerca farmaco epidemiologica*. CARE 2011; 1: 33-36.
11. Colombo GC, et al. *Dall'impiego dei Database amministrativi in Sanità ai Bigdata: definizione, utilizzo, opportunità e criticità*. Clinicoeconomics Italian Articles on Outcomes Research, VOL 10/ANNO 2015/PAG 37-48.
12. World Health Organization. *Adherence to long-term therapies. Evidence for action*. http://www.emro.who.int/ncd/Publications/adherence_report.pdf (accessed February 8, 2008)
13. Ministero della salute. *Gli strumenti: il metodo di classificazione secondo il sistema ATC/DDD*. 111.61850.1150390484813676c.pdf (agenziafarmaco.gov.it)
14. Kabeshova A, et al. *Cost-effectiveness analysis of rifaximin-a administration for the reduction of episodes of overt hepatic encephalopathy in recurrence compared with standard treatment in France*. Therap Adv Gastroenterol. 2016 Jul;9(4):473-82.
15. Neff GW, et al. *Analysis of hospitalizations comparing rifaximin versus lactulose in the management of hepatic encephalopathy*. Transplant Proc. 2006 Dec;38(10):3552-5.
16. Orr JG, et al. *The impact on hospital resource utilisation of treatment of hepatic encephalopathy with rifaximin-a*. Liver Int. 2016 Sep;36(9):1295-303.
17. Ridola L, et al. *The burden of minimal hepatic encephalopathy: from diagnosis to therapeutic strategies*. Ann Gastroenterol. 2018 Mar-Apr;31(2):151-164.
18. Kondili LA, et al. *Will the COVID-19 pandemic affect HCV disease burden?* Dig Liver Dis. 2020 Sep;52(9):947-949.



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it