

UNA NOTA AL GIORNO...LA 9

Alessandro Filippi

Dopo aver provocato l'unica epidemia di "pseudoallergia all'ASA" nella storia della medicina, la nota è stata modificata e significativamente migliorata. I contenuti che riguardano le indicazioni esplicitamente previste sono condivisibili e riflettono le affermazioni delle maggiori linee guida nazionali ed internazionali. Sono però presenti importanti omissioni che ostacolano il lavoro del medico in situazioni cliniche rilevanti e non infrequenti. La registrazione presso la ASL e la sua ripetizione periodica non sembrano aver alcuna giustificazione, se non costituire un ostacolo burocratico nei confronti dei medici e dei cittadini per limitare la prescrizione di ticlopidina.

Questa nota è dotata di caratteristiche miracolose: così come la sua prima versione ha scatenato una spaventosa epidemia di "pseudoallergia all'acido acetilsalicilico" (come rigorosamente dimostrato dai registri ASL), allo stesso modo la successiva modifica del testo ha posto improvvisamente fine a questa calamità. Abbandonando la facile ironia, lo scopo della nota è quello di normare, nell'ambito del SSN, l'uso di un farmaco (la ticlopidina) rispetto ad un altro (ASA). Le indicazioni vengono poste in base all'analisi della letteratura secondo i criteri dell'"Evidence Based Medicine" (EBM) ed a valutazioni farmacoeconomiche. In ultimo viene stabilita la necessità di segnalare alla ASL l'uso della ticlopidina e le modalità della segnalazione stessa.

Per la nota 9 le domande che si pongono sono tre:

- a) le indicazioni poste per consentire l'uso della ticlopidina sono congrue con i dati di letteratura?
- b) le circostanze non contemplate per l'uso della ticlopidina sono congrue con i dati della letteratura e con i criteri dell'EBM?
- c) le modalità di segnalazione alla ASL sono utili e congrue con le indicazioni poste dalla CUF?

Il problema dell'uso degli antiaggreganti piastrinici per la prevenzione primaria e secondaria delle patologie cardiovascolari è estremamente rilevante. Gli unici due farmaci rimborsabili da parte del SSN sono l'ASA e la ticlopidina. La prescrizione di ASA è possibile sempre, mentre quella della ticlopidina solo in quattro circostanze. Il primo caso previsto dalla CUF riguarda il mese successivo all'impianto di Stent e corrisponde a quanto dimostrato in letteratura. Altre due situazioni rispecchiano sostanzialmente il concetto che la ticlopidina è da usarsi solo quando l'ASA non è tollerato, così come sostanzialmente accettato in tutte le linee guida nazionali ed internazionali. L'utilizzo della dizione "manifestazioni correlate all'interferenza da ASA con ciclossigenasi" riflette la difficoltà che nella pratica s'incontra nel definire la presenza di una reale e significativa intolleranza all'ASA, anche se una successiva precisazione del ministero ha ristretto a soli sei casi questa possibilità (orticaria, angioedema, rinite, asma, congiuntivite, edema di Quincke). L'uso della ticlopidina è ammesso anche per la recidiva di eventi ischemici cerebrali durante terapia con ASA. Anche se in uno studio

comparativo la ticlopidina ha mostrato il 20% (rischio relativo rispetto ad ASA) circa di riduzione di eventi nella prevenzione secondaria in soggetti colpiti da ictus e TIA, questa indicazione è presente in tutte le linee guida internazionali sulla base di una serie di considerazioni, quali costo, compliance, effetti collaterali, ecc. Quanto stabilito dalla CUF ha quindi un solido consenso internazionale.

Esaminiamo ora il secondo quesito. È evidente che non sono contemplate alcune circostanze cliniche per le quali il medico può considerare l'uso della ticlopidina. Averle ignorate nuoce sicuramente ad una normativa che vuole indicare ai medici italiani come si debbano utilizzare correttamente i farmaci. Una situazione non rara è quella dei pazienti con pregressa ulcera gastrica o duodenale (documentate), non correlata all'uso di ASA. In questi casi la CUF afferma implicitamente che l'unico farmaco da utilizzarsi rimane l'ASA. Non vi sono studi che permettano di quantificare il rischio in questa situazione. La comparsa di gravi complicanze, anche con basse dosi (75mg) non è rarissima nei pazienti che assumono ASA per prevenzione secondaria e il rischio di complicanze aumenta significativamente in caso di pregressa lesione ulcerosa. La ticlopidina non riporta in scheda tecnica la possibilità di favorire o causare ulcerazioni gastroenteriche e studi comparativi tendono a mostrare minimi o nulli effetti rispetto all'ASA. Soprattutto nelle persone anziane (l'età aumenta il rischio di complicanze in modo lineare) è discutibile che il rapporto costo (globale)/efficacia sia nettamente a favore dell'ASA. In questo caso, quindi, sarebbe forse stato meglio consentire la scelta del farmaco al medico, valutando caso per caso. L'esclusione dal rimborso impone invece spesso una scelta non condivisa, basata su valutazioni economiche che pesano soprattutto sui pazienti più deboli, generalmente anziani. Un'altra situazione ben più rilevante dal punto di vista clinico è quella dei pazienti con pregressa ulcera gastrica o duodenale (documentate), correlata ad uso di ASA, ma senza enterorragia nota. In questi casi la CUF afferma implicitamente che l'unico farmaco da utilizzarsi rimane l'ASA. Autorizzare l'uso della ticlopidina solo dopo la comparsa di sanguinamento dovrebbe presupporre dati di tipo farmacoeconomico solidamente a favore di una posizione che appare dubbia dal punto di vista scientifico ed etico. Questi dati mancano in letteratura e, comunque, non sono citati dalla CUF. Due altri problemi, meno codificati, ma sicuramente non rari, sono la prevenzione primaria in soggetti con patologia vascolare periferica ad alto rischio per eventi cardiovascolari e la trombosi della vena centrale retinica. L'argomento non viene affrontato, affermando quindi implicitamente che, se si ritiene opportuna una terapia, si deve utilizzare ASA. Per quanto riguarda la prevenzione nei pazienti con vasculopatia periferica, questa posizione coincide con quella contenuta nelle linee guida statunitensi ed europee. Ci troviamo di fronte ad uno dei limiti nell'applicazione dell'EBM alla pratica clinica. Se esaminiamo infatti la letteratura osserviamo che l'uso dell'ASA in questo gruppo particolare di pazienti non è mai stato specificamente studiato, mentre esistono studi randomizzati versus placebo che mostrano una riduzione del 30% circa di eventi con ticlopidina. All'ASA viene attribuita una protezione analoga ritenendo che i dati ottenuti in numerosi altri studi siano validi anche per i pazienti con vasculopatia periferica. In questa circostanza la raccomandazione è quindi basata sul consenso tra esperti e su valutazioni anche di tipo economico, che debbono essere rese esplicite. Nel caso della nota 9 questo non avviene. Consentire nell'ambito del SSN solo l'uso dell'ASA per questo tipo di prevenzione è, ovviamente, perfettamente lecito ed in linea con quanto condiviso dagli esperti: sarebbe però stato meglio precisare che la scelta non discendesse in modo diretto dall'EBM, ma da un processo che contempli anche elementi soggettivi ed economici. Forse sarebbe stato ancora meglio consentire una libera scelta caso per caso. Per quanto riguarda poi la trombosi della vena centrale retinica questa è un'indicazione riportata in scheda tecnica per la ticlopidina, ma non per l'ASA: non è quindi chiaro il

motivo della mancata concedibilità di un farmaco ritenuto efficace, soprattutto in assenza di una valida alternativa.

Veniamo ora ad uno degli aspetti più controversi e "fastidiosi" della nota: il registro ASL. La prima domanda che sorge spontanea è: a cosa serve? Sicuramente non è utile come registro delle procedure di angioplastica e stenting in Italia: questi dati si possono ricavare con maggior precisione e dettagli dagli ospedali (DRG). Può essere utile come osservatorio epidemiologico sugli effetti collaterali dell'ASA? Sicuramente sì per quanto riguarda le gastroenterorragie, molto meno per "l'interferenza con ciclossigenasi", vista la difficoltà pratica di definire e controllare come venga intesa da decine di migliaia di medici. Inoltre, l'utilità di queste informazioni giustifica l'impegno organizzativo dello Stato, la perdita di tempo per medici e cittadini? Credo proprio di no. La segnalazione è inoltre a termine, rimanendo valida solo per alcuni mesi. é difficile pensare che dopo questo periodo il problema del pericolo di sanguinamento gastroenterico o dell'intolleranza all'ASA siano miracolosamente scomparsi. Allo stesso modo la necessità di prevenzione primaria e secondaria è quasi sempre presente per tempi molto lunghi e non si esaurisce in pochi mesi. Qual è il senso di una ripetizione periodica della segnalazione alla ASL? In attesa di una risposta da chi ha scritto ed approvato la norma, un'ipotesi sembra particolarmente attendibile: la registrazione periodica non ha alcuno scopo epidemiologico, ma serve solo a ridurre le prescrizioni rendendole burocraticamente più difficili. Questa tecnica è utilizzata da anni anche in altri Paesi, ma in Italia sembra aver raggiunto modalità meritevoli della stupita ammirazione dei burocrati del resto del mondo.

Conclusioni:

Le indicazioni della CUF sono sostanzialmente condivisibile per quanto riguarda le indicazioni esplicitamente permesse per l'uso della ticlopidina. Vi sono però gravi omissioni che ostacolano il lavoro del medico in alcune rilevanti circostanze cliniche. Le norme relative al registro ASL possono essere giustificate solo come un ostacolo burocratico alla prescrizione nei confronti di medici e cittadini e, come tali, non sono accettabili.

