

La prescrizione medica tra scienza, coscienza e ... contesto

Saffi Giustini, Aurelio Sessa

Medici di Medicina Generale, SIMG Area Farmaco

Come per qualunque intervento medico, la prescrizione di un farmaco è appropriata se i benefici per la singola persona che la riceve superano i rischi. Operativamente una prescrizione è considerata appropriata se effettuata all'interno delle indicazioni cliniche e, in generale, all'interno delle indicazioni d'uso (dosaggio, durata, via di somministrazione, interazioni) per le quali è stata dimostrata l'efficacia.

Valutare l'appropriatezza

La valutazione dell'appropriatezza della prescrizione avviene di norma seguendo due modalità principali. La prima confronta le modalità di prescrizione con standard predefiniti costruiti sulla base della migliore evidenza scientifica disponibile, mentre la seconda analizza la variabilità prescrittiva. Nel primo caso un intervento è tanto più inappropriato quanto più si discosta da uno standard di riferimento; nel secondo caso l'analisi della variabilità permette un intervento educativo (che può essere fatto in proprio [*self audit*] o in gruppo [*audit e/o peer-review*] atto a migliorare la pratica prescrittiva.

Confrontare la pratica prescrittiva corrente e comportamenti attesi può mettere in evidenza alcuni aspetti critici:

1. prescrizione di farmaci non di prima scelta nel trattamento di quella patologia;
2. una prescrizione in eccesso nel trattamento di quella patologia;
3. una mancata prescrizione di farmaci di dimostrata efficacia a pazienti che potrebbero beneficiarne.

Variabili da considerare

Il contesto in cui ci troviamo ad operare non ci esime dal considerare aspetti che comunque dobbiamo considerare e che talvolta influiscono sul nostro modo di operare. Queste, che possiamo definire "variabili dipendenti", giocano un ruolo importante nelle decisioni.

Perciò nel concetto di appropriatezza occorre tener presente:

- il punto di vista del cittadino/paziente;
- il punto di vista delle Aziende Sanitarie Locali;
- il punto di vista del Sistema Sanitario Nazionale (SSN);
- il punto di vista del medico.

Per il *cittadino/paziente* è molto importante il rapporto interpersonale con il proprio medico, il poter comunicare in caso di necessità che, in ultima analisi, significa per il medico dotarsi di com-

petenze gestionali e organizzative. Il paziente valuta molto di più "quanto" è stato fatto per lui piuttosto che considerare "come è stato fatto". L'impressione generale è che il cittadino/paziente sia più interessato ai nuovi farmaci, alle ultime tecnologie piuttosto che agli aspetti preventivi e alle prescrizioni non-farmacologiche richiedendo talvolta il massimo per sé di ciò che è potenzialmente ottenibile in campo sanitario indipendentemente dai costi e dai benefici marginali che può ottenere.

Per l'*azienda sanitaria locale ed ospedaliera* il nodo centrale è il problema dei costi. La gestione dei costi è influenzata sia dai vincoli economici, che sono diventati sempre più rigidi, che spesso non valutano altri ambiti di risultato come ad esempio l'efficacia delle prestazioni, la soddisfazione degli utenti o degli operatori. Ormai è norma comune che gli interventi di contenimento dei costi che operano le aziende sanitarie locali siano rivolti alla spesa farmaceutica piuttosto che ad altri aspetti del percorso di cura del paziente che deve considerare la prevenzione, la diagnostica, la consulenza specialistica, la riabilitazione e gli esiti delle cure. Le tecnologie ad alto costo raramente consentono di risparmiare lavoro ma spesso richiedono personale qualificato per la somministrazione di queste terapie. Anche in questo caso il punto di vista dell'Azienda Sanitaria Locale è più incentrata al concetto di "quanto spendiamo" per le cure piuttosto dell'aspetto di "come spendiamo" per curare.

Per il *SSN* la buona pratica clinica è quella orientata a soddisfare i bisogni complessivi della comunità secondo i principi di efficacia, solidarietà ed equità. Il sistema è continuamente in conflitto tra l'uso appropriato delle risorse, i desideri individuali dei cittadini/pazienti legati al miglioramento delle condizioni di salute, le autonomie professionali degli operatori e l'efficienza nella distribuzione dei servizi. Ne deriva che, tra risorse pubbliche limitate e bisogni individuali tendenzialmente infiniti, il sistema deve definire e scegliere le priorità di intervento con prestazioni e servizi di documentata efficacia.

I *medici* valutano la buona pratica clinica in relazione ai contenuti professionali e tecnici delle prestazioni sentendosi moralmente obbligati ad assicurare al proprio singolo assistito il massimo dei benefici ottenibili. L'atto della prescrizione è guidato anche dal codice deontologico che recita: "il medico è tenuto ad un'adeguata conoscenza della natura e degli effetti dei farmaci, delle loro indicazioni, controindicazioni, interazioni e delle prevedibili reazioni individuali, nonché delle caratteristiche di impiego dei

mezzi diagnostici e terapeutici e deve adeguare, nell'interesse del paziente, le sue decisioni ai dati scientifici accreditati ed alle evidenze metodologicamente fondate" ¹.

Possiamo quindi definire appropriata quando viene formulata seguendo un'indicazione clinica specifica e quando, in qualche modo, risulta "ritagliata" per quel paziente considerando anche le sue eventuali patologie concomitanti e conseguentemente i farmaci co-somministrati. Appropriata significa anche il dosaggio giusto, la durata giusta e la corretta via di somministrazione.

Gestire una terapia farmacologica

Se si prende come esempio la fascia della popolazione ultrasessantacinquenne solo il 15-20% non risulta affetto da malattia cronica mentre il 60% è affetto da tre o più malattie croniche. In questi pazienti polimedicati aumenta quindi il rischio di prescrizioni inappropriate e interazioni tra farmaci con conseguente possibile sviluppo di reazioni avverse.

Se si analizza la fascia di età superiore della popolazione, le cose si complicano ulteriormente in quanto più dell'80% degli anziani assume almeno un farmaco, il 23% cinque farmaci e il 12% dieci farmaci ².

In termini di spesa sanitaria, secondo il rapporto OSMED il 60% circa della spesa farmaceutica globale è di fatto utilizzata da meno del 20% della popolazione costituita dagli ultrasessantacinquenni ³. Parimenti le reazioni avverse si verificano nel 77% dei pazienti che assumono 2 o più farmaci con una età media di 62,3 anni ⁴.

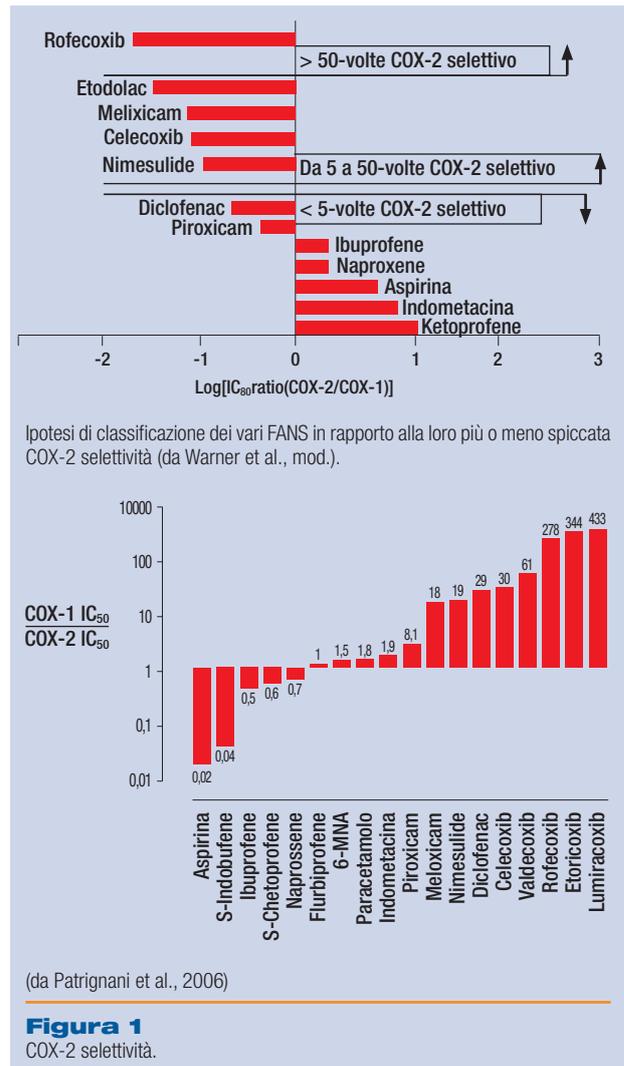
Per far sì che la politerapia non diventi fonte di ulteriore patologia per il paziente, è necessario periodicamente riesaminare i farmaci assunti dal paziente, in termini di dosaggio, tempi di somministrazione, possibili interazioni e eventuali terapie assunte dal paziente come automedicazione. Beers e altri esperti già dal 1991 elaborarono una lista di farmaci, continuamente in aggiornamento ⁵⁻⁷, che suggerisce quali siano le associazioni fra farmaci da evitare, gli aggiustamenti di dosaggio a seguito di manifesti effetti di potenziamento sia positivi o negativi o le possibili sostituzioni con farmaci analoghi ma con un migliore profilo di sicurezza.

Va però detto che i farmaci contenuti in questa lista, in base ai risultati di una recente revisione sistematica, sembrano non avere un ruolo predittivo rispetto agli end-point ospedalizzazione e mortalità, ma correlano sia con il verificarsi di reazioni avverse a farmaci che con un aumento della spesa sanitaria per il trattamento degli stessi eventi avversi ⁸.

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

I FANS sono farmaci frequentemente prescritti negli anziani. La prescrizione è indirizzata principalmente per attenuare la sintomatologia osteoarticolare che risulta essere tra le condizioni cliniche più prevalenti nella popolazione. Il dolore non oncologico nella popolazione in generale varia dal 2 al 40% con una mediana del 15% ⁹ e l'osteoartrite è al 7° posto tra le patologie che comportano il maggior numero di contatti con il medico di medicina generale ¹⁰.

I FANS per via sistemica (esclusi i COX2-selettivi ed il ketorolac) incidono per oltre 130 milioni di euro sulla spesa farmaceutica sui 9 mesi considerati dal rapporto preliminare OSMED 2008.



Fra i farmaci con nota AIFA tutti i FANS non selettivi e selettivi sono al quarto posto come spesa lorda pro-capite e come DDD/1000 abitanti/die (26,1) dopo gli inibitori di pompa protonica, le statine e i farmaci per l'osteoporosi.

Va considerato che un'importante parte della popolazione consuma FANS per curare il dolore di qualsiasi natura e nella maggior parte dei casi avviene con somministrazione *spot*, ossia in acuto, come è il tipico caso della cefalea e della dismenorrea. Infatti nel 2006, ad esempio, i 3/5 del consumo di nimesulide è avvenuto fuori dal SSN sul totale di quasi 25,4 milioni di confezioni. Tra i FANS la stessa cosa si ripete similmente per l'ibuprofene.

Fin dalla loro scoperta, gli antinfiammatori (FANS) hanno rappresentato una delle classi di farmaci più utilizzate per il controllo del dolore e della flogosi articolare nelle malattie reumatiche.

L'efficacia di questi farmaci, specialmente nell'uso cronico, si è sempre scontrata con un basso profilo di sicurezza a carico dell'apparato gastrointestinale che ha reso la gastropatia da FANS una delle cause più frequenti di ospedalizzazione.

Il caso nimesulide

L'Italia è il Paese a più elevato consumo di nimesulide tanto che nel 2001 sono state vendute oltre 25 milioni di confezioni,

TABELLA I.
Consumo dei primi dieci FANS espressi in dose definita giornaliera (DDD)/1000 ab./die, nel quadriennio 2005-08³.

	2005	2006	2007	2008
Aceclofenac	1,1	1,1	1,0	1,1
Celecoxib	1,6	1,5	1,5	1,6
Diclofenac	3,7	3,9	4,1	4,4
Etoricoxib	2,1	2,3	2,6	2,7
Ibuprofene	1,2	1,2	1,4	1,9
Ketoprofene	2,8	2,9	3,2	3,7
Ketorolac	0,4	0,4	0,3	0,3
Meloxicam	1,4	1,3	1,2	1,1
Nimesulide	7,2	7,2	6,0	5,8
Piroxicam	1,4	1,2	1,1	0,8

corrispondenti a 18 DDD per 1000 abitanti. Di seguito vengono riportati i consumi dei primi 10 FANS in Italia nel quadriennio 2005-08 (Tab. I).

Nell'anno 2008 i FANS non selettivi hanno registrato un aumento di consumo e di spesa rispettivamente dell'1,5 e dell'1,8%. In termini di prescrizione i primi tre principi attivi sono nimesulide, diclofenac e ketoprofene: il primo sostanzialmente stabile sia come consumi che come spesa, i secondi due in ascesa sia come consumi (rispettivamente del 7,0 e del 16,2%) che come spesa (rispettivamente del 7,2 e del 10,9%).

A seguito della sospensione di nimesulide dalla commercializzazione nel mercato irlandese ad opera dell'IMB (Agenzia del

Farmaco Irlandese) EMEA ha provveduto a rivalutare il profilo di beneficio/rischio di nimesulide, confermandone la positività.

AIFA, condividendo la valutazione scientifica di EMEA sull'utilità terapeutica di nimesulide, ha voluto definire ulteriormente i contorni prescrittivi introducendo l'obbligo di ricetta non ripetibile limitata ad una sola confezione pari, di fatto, a 15 giorni di trattamento.

Nei 24 anni di commercializzazione le segnalazioni di eventi avversi, compresi quelli epatici, è stato simile a quello registrato con altri FANS (Tab. II)¹¹.

In particolare 102 sono state le segnalazioni riguardanti le reazioni epatobiliari: di queste, 9 casi sono stati fatali, 70 gravi, 10 non gravi e 13 la cui gravità non è stata riportata¹². In merito alla tipologia di epatopatie conseguenti all'uso di nimesulide, le principali reazioni gravi segnalate sono state epatite acuta (31 casi), epatite (15 casi), epatite colestatica (12 casi) ed epatite fulminante (6 casi). In 20 casi gravi la nimesulide è stata assunta in concomitanza con altri farmaci sospettati di aver causato le reazioni avverse e in 29 casi assunta in concomitanza con altri farmaci. In entrambe le situazioni la nimesulide era associata ad altri farmaci potenzialmente in grado di dare epatotossicità quali ad esempio paracetamolo, macrolidi o altri FANS.

Per arginare l'aumento dei reazioni avverse la Food & Drug Administration ha stabilito che le aziende produttrici di FANS, analgesici ed antipiretici da banco devono rivedere l'etichettamento, includendo le avvertenze circa i potenziali rischi, come il sanguinamento gastrointestinale e il danno epatico. I prodotti coinvolti in questa iniziativa comprendono paracetamolo, aspirina, ibuprofene, naproxene e ketoprofene¹³.

Negli scorsi anni alcuni Paesi europei sono intervenuti puntualizzando le indicazioni alla prescrizione della nimesulide (Francia)

TABELLA II.
Incidenza dei ricoveri ospedalieri per epatopatie e per danni epatici e rischio relativo tra gli attuali consumatori di FANS (da Traversa¹¹, mod.).

Farmaco	Alterata funzionalità epatica*		Danno epatico**	
	Tasso per 100.000/anni	Odds ratio (95% IC)	Tasso per 100.000/anni	Odds ratio (95% IC)
Celecoxib	15,1	0,8 (0,1-6,6)	15,1	1,0 (0,1-7,3)
Cinnoxamicam	64,9	3,6 (0,2-12,5)	64,9	4,4 (0,3-13,7)
Diclofenac	39,2	2,1 (1,2-3,8)	22,4	1,5 (0,7-3,2)
Flurbiprofene	97,8	5,4 (0,3-14,9)	97,8	6,6 (0,3-13,4)
Ibuprofene	44,6	2,4 (0,6-10,0)	44,6	3,0 (0,7-12,4)
Ketoprofene	25,2	1,4 (0,6-3,4)	20,2	1,4 (0,5-3,8)
Ketorolac	66,8	3,7 (1,3-10,0)	33,4	2,3 (0,6-9,2)
Meloxicam	23,6	1,3 (0,2-8,1)	-	-
Naproxene	25,5	1,4 (0,3-5,7)	12,8	0,9 (0,1-6,2)
Nimesulide	35,2	1,9 (1,1-3,3)	33,1	2,2 (1,3-3,9)
Piroxicam	22,7	1,2 (0,5-3,1)	13,6	1,2 (0,4-3,4)
Uso in passato	18,2	1,0	14,8	1,0

* Si intende qualsiasi aumento dei valori tra il limite superiore dei valori di normalità e il doppio di questo valore per AST, ALT, ALP o di bilirubina frazionata.

** Si intende un aumento tre volte tanto dei valori del limite superiore di normalità per ALT, bilirubina frazionata oppure la combinazione di aumento di ALT, bilirubina totale, ALP con uno di questi superiore al doppio del limite superiore della normalità.

oppure sospendendo cautelativamente la vendita (Spagna) o addirittura sospendendone la commercializzazione (Finlandia). Per quanto riguarda nimesulide, il profilo di sicurezza della molecola è stato oggetto di rivalutazione da parte delle Autorità Sanitarie Europee e alla fine il *Committee for Human Medicinal Products* (CHPM) dell'Unione Europea è giunta alla conclusione che il profilo rischio/beneficio era positivo a patto che fossero modificate le raccomandazioni sull'uso. Tale conclusione è stata sostenuta dalla Commissione Europea che ha pubblicato la decisione nell'aprile 2004. A seguito di tale decisione il foglietto illustrativo è stato armonizzato per quanto riguarda le indicazioni di uso approvate per la nimesulide all'interno della Comunità Europea, mentre nella sezione dedicata alle controindicazioni è stata inserita la controindicazione all'uso nei pazienti con epatopatia, includendo alcune avvertenze relative al rischio di epatite, epatite fulminante, ittero e colestasi e limitando la dose orale ad un massimo di 200 mg al giorno ¹⁴.

Il 15 maggio 2007 l'Agenzia del Farmaco irlandese ha deciso di sospendere la commercializzazione della nimesulide in seguito alla segnalazione da parte dell'Ospedale St. Vincent di Dublino di 6 casi di insufficienza epatica grave, registrati nell'arco di 10 anni, tale da richiedere il trapianto di fegato e di una revisione complessiva delle segnalazioni pervenute all'Agenzia.

L'incidenza relativamente bassa dei danni epatici associata all'uso della nimesulide in Italia può essere spiegata con la diversa modalità prescrittiva del medico italiano rispetto ad altri colleghi europei. In Italia infatti la durata media di prescrizione della nimesulide non supera i 7 giorni nell'80% dei pazienti, a fronte di una durata media superiore alle due settimane in Irlanda (Tab. III).

TABELLA III.		
Giorni di prescrizione di nimesulide in Italia e in Irlanda ¹⁵.		
	Italia	Irlanda
Fino a 7 gg	83%	34%
8-15 gg	16%	28%
16-30 gg	1%	38%

Nei 24 anni di commercializzazione di nimesulide, il farmaco è attualmente il più prescritto in Italia per un consumo annuale medio, nel triennio 2004-06, di oltre 360 milioni di giorni-terapia e in questi anni il profilo di sicurezza ha dimostrato di essere superiore ai rischi che un trattamento farmacologico inevitabilmente comporta.

Dall'indagine europea è emersa la disomogeneità delle prescrizioni della nimesulide e l'EMA per questo ha voluto salvaguardare il profilo di sicurezza del farmaco e permettere di mantenere il beneficio nell'ampio uso terapeutico.

Gli eventi avversi dei farmaci in generale sono spesso la conseguenza di una inappropriata prescrizione. Esiste una ricetta per non sbagliare? Ci permettiamo di suggerire una check-list che ogni medico dovrebbe seguire ogni volta che avviene la prescrizione di un farmaco ¹⁶.

Nella buona pratica clinica e di prescrizione proviamo a rispondere a queste domande:

1. La diagnosi che ho fatto è accurata?
2. La terapia farmacologica che vado a prescrivere è realmente necessaria per il mio paziente?
3. Ho scelto il farmaco più appropriato?
4. Uso il farmaco correttamente?
5. Ho considerato l'influenza di qualsiasi altra malattia o di fattori genetici?
6. Ho tenuto conto dell'età del paziente?
7. Ho chiesto alla paziente se è gravida o se sta allattando?
8. Ho considerato l'influenza del cibo?
9. Mi sono chiesto se il farmaco può dare dipendenza?
10. Ho attentamente definito gli obiettivi della mia terapia farmacologica?
11. Ho fatto un piano per monitorare gli effetti del farmaco?
12. Ho pianificato di monitorare le concentrazioni del farmaco, laddove è possibile?
13. Quali sono gli effetti avversi potenziali?
14. Quali sono le potenziali interazioni con altri farmaci?
15. La via di somministrazione è corretta?
16. Ho scritto la prescrizione in maniera chiara, concisa, corretta e leggibile?
17. Ho pianificato di rivedere periodicamente tutta la terapia farmacologica?
18. Ho spiegato chiaramente al paziente la terapia farmacologica?
19. Ho analizzato con accuratezza tutta la storia farmacologica del mio paziente, inclusi i farmaci da banco?
20. Nel mio paziente ci sono evidenze di allergie ai farmaci?

Conclusioni

Riteniamo che attualmente è necessario personalizzare il più possibile la terapia al paziente che abbiamo di fronte. Le conoscenze generali del farmaco, della classe farmacologica a cui appartiene, delle possibili interazioni e la storia clinica del paziente, comprese le comorbidità di cui eventualmente è affetto, consentono di essere appropriati nella prescrizione. Una lettura più accurata del foglietto illustrativo che accompagna la confezione del farmaco, aggiornarsi sulle newsletter che provengono dall'AIFA (*Dear Doctor Letter*) possono rendere la prescrizione più sicura. Non da ultimo, il continuo monitoraggio del paziente per quanto riguarda l'aderenza alla terapia e le informazioni circa l'uso di farmaci da banco o prodotti, quali fitomedicine, aumentano il profilo di sicurezza di ogni terapia farmacologica.

Riflessioni condivisibili ...

La scelta iniziale della terapia con FANS nelle malattie artritiche croniche andrà fatta tenendo conto dei fattori di rischio del singolo paziente, anche attraverso un suo coinvolgimento informato, sulla base di una discussione del rapporto rischio/beneficio.

Una discussione adeguata con il paziente dovrebbe essere mirata ad ottenere la sua cooperazione nel perseguire i seguenti motivi:

1. minimizzare il livello e la durata dell'esposizione al farmaco, compatibilmente con il controllo della sintomatologia;
2. evitare la contemporanea assunzione di farmaci analgesici da banco contenenti FANS;

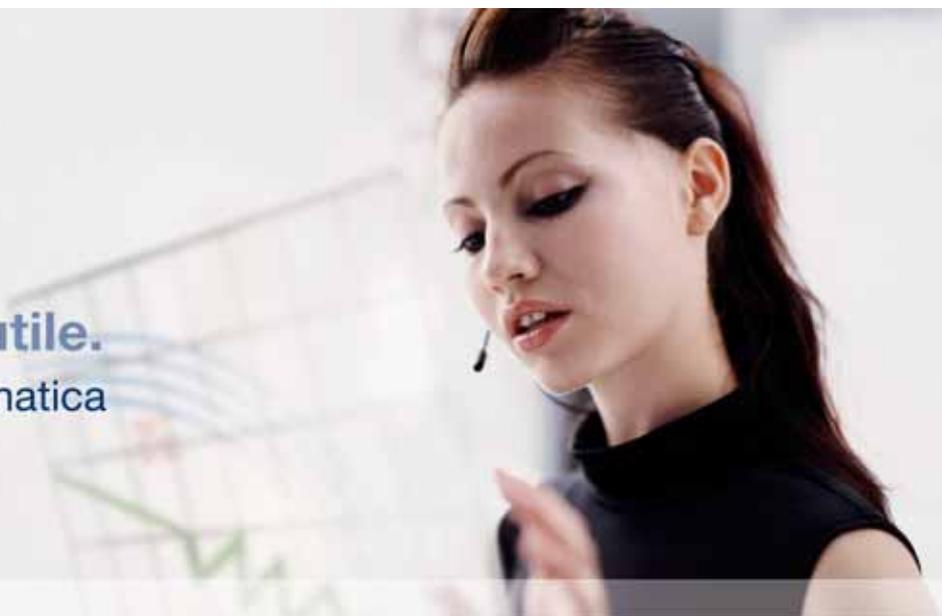
3. abbiamo il dovere di dare un'informazione corretta ai pazienti, accettando la sfida di comunicare la complessità delle nuove conoscenze.

Bibliografia

¹ Codice di deontologia medica (2006). Titolo II, Cap. IV, Art. 13.
² Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. *Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey.* JAMA 2002;287:337-4.
³ www.agenziafarmaco.it/allegati/rapporto_osmed_2008.pdf
⁴ Pharmasearch-Rapporto Annuale 2008. www.simg.it.
⁵ Beers MH. *Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by elderly. An update.* Arch Intern Med 1997;157:1531-6.
⁶ Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. *Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts.* Arch Intern Med 2003;163:2716-24.
⁷ Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. *Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine.* Arch Intern Med 1991;151:1825-32.

⁸ Jano E, Aparasu RR. *Healthcare outcomes associated with Beers' criteria: a systematic review.* Ann Pharmacother 2007;41:438-47.
⁹ Verhaak PF, Kerssens JJ, Dekker J, Sorbi MJ, Bensing JM. *Prevalence of chronic benign pain disorder among adult: a review of the literature.* Pain 1998;77:231-9.
¹⁰ Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale (2007-2008). V Report. *Contatti medico/paziente per causa specifica*, 2008, pp. 84-7. www.healthsearch.it
¹¹ Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, Abraha I, Menniti-Ippolito F, Venegoni M, et al. *Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs.* BMJ 2003;327:18-22.
¹² *Nimesulide ed epatotossicità.* BIF 2007;3:112-6.
¹³ FDA. *FDA requires additional labeling for over-the-counter pain relievers and fever reducers to help consumers use products safely.* Federal Register/vol. 74, n. 81, april 29, 2009/Rules and Regulations.
¹⁴ www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/43260407en.pdf
¹⁵ *The use of nimesulide in Italy.* CEGEDIM-Abacam 2007.
¹⁶ Whiting B, Holford NH, Begg EJ. *Clinical Pharmacology: principle and practice of drug therapy in medical education.* Br J Clin Pharmacol 2002;54:1-2.

È bello. È facile. È utile.
 Scopri il mondo dell'informatica



Millewin
 con il medico, sempre

La suite di applicazioni e servizi Millennium è dedicata ai Medici di Medicina Generale è studiata per rispondere a tutte le necessità della professione sia come Medico singolo sia nelle diverse forme associative di gruppo e/o di rete. La presenza nei progetti regionali, nazionali ed europei è garanzia di stabilità, continuità e sviluppo.

Millennium
 HEALTHCARE SYSTEMS GROUP

Dedalus
 HEALTHCARE SYSTEMS GROUP

www.millewin.it

numero verde 800 949 502