

Diego Fornasari¹, Alberto Magni², Giulia Bonetti², Pierangelo Lora Aprile²,
Matteo Marazza², Aurelio Sessa²

¹ Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università di Milano;

² Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie SIMG, Firenze

Indagine pilota sulla gestione assistenziale e farmaco-terapeutica dei disturbi non differibili

Introduzione

La pratica clinica quotidiana di un medico di medicina generale (MMG) è costituita in buona percentuale (circa il 60%) da visite programmate e follow-up di pazienti con malattie croniche¹. Una quota rilevante del carico di lavoro dei MMG è rappresentata da una serie di richieste e accessi non programmati, per i quali il “bisogno” (non necessariamente di natura clinico-assistenziale) ha le seguenti caratteristiche: ha modificato in breve le sue condizioni di benessere: viene percepito dal paziente come qualcosa di “urgente”, necessita di una valutazione che il medico stesso potrebbe giudicare come “non rimandabile”.

Tali richieste sono definite nella pratica clinica come “Prestazioni Non Differibili”, in quanto necessitano una presa in carico da parte del medico, spesso fuori dalla normale attività ambulatoriale programmata. Le prestazioni non differibili sono rappresentate in linea generale da condizioni “cliniche” (disturbi non differibili – DND) – caratterizzate da dolore acuto, dai cosiddetti sintomi di inquadramento incerto identificati in letteratura con il termine di *Medically Unexplained Symptoms* (MUS) – e da una parte “non clinica” costituita invece da atti amministrativi.

I DND non hanno solo un peso “clinico”, ma condizionano l’organizzazione e l’erogazione delle prestazioni assistenziali del MMG nella sua agenda quotidiana e settimanale.

Un recente studio condotto nell’ambito della SIMG¹, ha contribuito per la prima volta a fornire alcuni dati intrinseci relativi alle prestazioni di “natura clinico-assistenziale” e che potrebbero ascrivere all’evento “disturbo non differibile”.

L’analisi ha selezionato dal database Health Search, tutta la popolazione assistibile e attiva nell’anno 2014, seguita fino all’insorgenza di uno dei DND. Tali DND sono stati identificati mediante i codici ICD9CM che riportavano nella loro descrizione una diagnosi suggestiva di un evento acuto.

I risultati della ricerca hanno dimostrato che la quota di questi DND è pari al 40,5% dei pazienti che si rivolge al MMG per un qualsiasi motivo. Il sesso femminile e l’età maggiore di 45 anni sono risultati correlati a una maggiore probabilità di insorgenza di tali disturbi. Lo studio ha suddiviso i DND in macrogruppi di diagnosi. Il macrogruppo dei disturbi legati alle infezioni delle alte vie respiratorie, è risultato essere quello a maggiore frequenza, con oltre il 50% dei DND, seguito dal macrogruppo delle diagnosi legate a patologie osteomioarticolari. L’importanza di questi dati si colloca nella natura spesso infiammatoria di tali disturbi, accompagnati da dolore e/o febbre, e per questo motivo percepiti come urgenti dal paziente.

Ulteriori analisi della gestione dei DND in Medicina Generale (MG) sono necessarie per valutare l’appropriatezza di gestione e comprenderne l’impatto sulla pratica clinica quotidiana del MMG. Una conoscenza

più approfondita dei DND consentirebbe di migliorare la pianificazione sanitaria e l’organizzazione delle Cure Primarie, rendendo più efficiente la gestione degli accessi riferibili ai DND e di ridurre al contempo, il numero di accessi “impropri” ai reparti ospedalieri di emergenza¹.

Un altro aspetto importante della presa in carico dei DND in MG, è la corretta gestione terapeutica. In una buona percentuale dei DND è presente la componente infiammatoria e dolorosa, che non costituisce particolari difficoltà diagnostiche, ma richiede la massima attenzione nell’impostazione del trattamento².

I dati di alcune ricerche italiane condotte nell’ambito della MG, evidenziano una rilevante prescrizione dei FANS^{3,4}, che potrebbe essere non sempre appropriata, soprattutto considerando l’elevato numero di pazienti con comorbidità e/o in politerapia che affrisce all’ambulatorio di MG. Per tali situazioni il ricorso ai FANS dovrebbe avvenire con cautela – al più basso dosaggio possibile e per il minor tempo possibile – a causa del rischio di insorgenza di effetti collaterali e delle possibili interazioni farmacologiche legati al loro uso.

Obiettivi dell’indagine

Obiettivi della presente indagine pilota sono stati:

- fornire un’analisi descrittiva delle prestazioni non differibili nella pratica quotidiana del MMG;

- analizzare e valutare l'esito della gestione terapeutica nei pazienti con DND riconducibili a infezioni delle alte vie respiratorie (ARI – *Acute Respiratory Infections*) associate a dolore, ed eventualmente a febbre e sintomi sistemici.

Metodi

Pazienti

L'indagine è stata condotta in due medicine di gruppo, situate rispettivamente nei comuni di Arcisate (Varese) e Desenzano del Garda (Brescia). Tali strutture sono composte in totale da 14 medici di cure primarie (5 MMG e 1 Pediatra di libera scelta ad Arcisate, e da 8 MMG a Desenzano del Garda).

La popolazione totale di riferimento per le strutture è composta da circa 17.000 assistiti (6.000 nella medicina di gruppo di Arcisate e 11.000 nella medicina di gruppo di Desenzano del Garda).

Raccolta dati

Sono stati selezionati dal database delle due medicine di gruppo i pazienti che hanno avuto accesso all'ambulatorio del medico nel periodo aprile-giugno 2016, per una prestazione non differibile di tipo clinico o amministrativo, caratterizzandoli per età, sesso e eventuale presenza di dolore misurato con scala NRS (*Numerical Rating Scale 0-10*).

I pazienti con un disturbo non differibile riconducibile a diagnosi di ARI, che presentavano dolore e che ricevevano la prescrizione di una terapia antalgica, sono stati rivalutati raccogliendo da parte del medico, sia direttamente che telefonicamente, l'esito della terapia prescritta, mediamente dopo 5-6 giorni.

I parametri valutati e registrati su una scheda di esito terapia sono stati i seguenti:

1. sollievo dal dolore (graduato come "completamente", "abbastanza", "in parte", "nessuno");
2. percezione del dolore al momento della rivalutazione, misurata con scala NRS (0-10);
3. soddisfazione della terapia prescritta (graduata come "completamente soddisfatto", "abbastanza soddisfatto", "indifferente", "per nulla soddisfatto").

Risultati

Caratterizzazione delle prestazioni non differibili

Distribuzione di frequenza delle prestazioni non differibili

Nel corso delle 12 settimane di rilevazione (aprile-giugno 2016) sono stati 579 gli accessi per prestazioni non differibili. Il 25% erano atti amministrativi, mentre il restante 75% erano prestazioni correlate a DND.

Tra le prestazioni di tipo clinico, i gruppi più rappresentativi sono i DND correlabili a diagnosi di ARI (16%), malattie respiratorie (non ARI) (14%) e a malattia osteoartrosica (13%) (Fig. 1).

FIGURA 1.

Distribuzione di frequenza delle prestazioni non differibili.

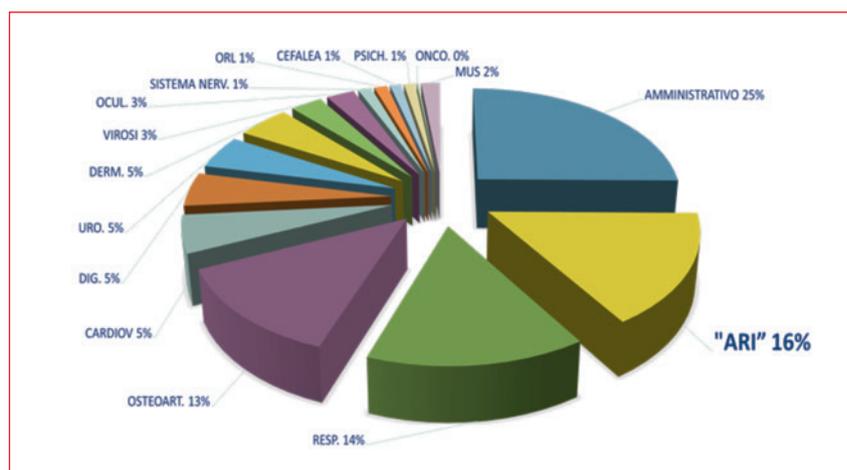
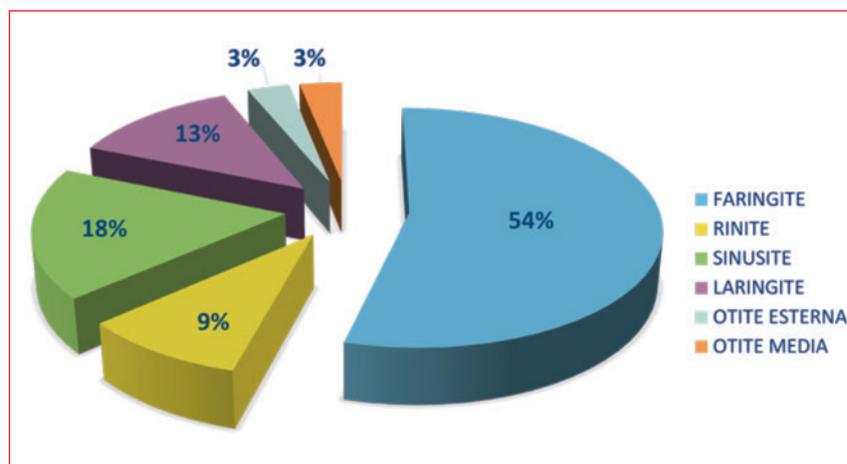


FIGURA 2.

Distribuzione di frequenza dei DND ARI.



Le diagnosi dei pazienti con ARI sono schematizzate nella Figura 2. Inoltre il 50% di questo gruppo di pazienti presentava febbre e sintomi influenzali associati.

L'età media dei pazienti con DND ARI era di 43,9 anni, mentre quella per i DND non ARI era di 67,7 anni.

La componente dolore dei disturbi non differibili

Sulla base della valutazione del dolore fatta alla diagnosi del paziente e misurata mediante scala NRS, è emerso che mentre il 66% dei pazienti affetti da ARI presentava dolore, solo il 42% dei DND non ARI presentava sintomi dolorosi (Fig. 3A-B).

I valori medi d'intensità del dolore erano di 5,2 per il gruppo ARI, e di 5,4 per il gruppo non ARI (Fig. 3C).

Ai medici era lasciata la libertà di prescrizione di terapia sintomatica per i pazienti del gruppo ARI che presentavano anche il sintomo dolore al momento della diagnosi. Le terapie antalgiche prescritte per le quali si è potuto verificare l'esito sono state le seguenti: combinazione a dose fissa paracetamolo/ibuprofene 500/150 mg in 32 pazienti (53%), ketoprofene 80 mg in 9 pazienti (14%), paracetamolo 1000 mg in 5 pazienti (8%) e ibuprofene 600 mg in 3 pazienti (5%). In altri 12 pazienti (20%) sono stati prescritti altre tipologie di farmaci.

Valutazione dell'esito della terapia nei pazienti con DND riconducibili a diagnosi di ARI

Sollievo dal dolore

Tra i pazienti che hanno assunto la combinazione a dose fissa di paracetamolo/ibuprofene 500/150 mg, il 44% ha dichiarato un sollievo completo dal dolore, e il 51% ha dichiarato abbastanza sollievo (Fig. 4A). Il 50% dei pazienti che hanno assunto paracetamolo 1000 mg o ibuprofene 600 mg, ha dichiarato di aver avuto abbastanza sol-

lievo dal dolore (Fig. 4B e D, rispettivamente), mentre solo un 25%, per entrambe le tipologie di farmaco, ha ottenuto un sollievo completo (Fig. 4B e D, rispettivamente). Tra chi ha assunto ketoprofene 50 mg, il 57% ha dichiarato un sollievo completo dal dolore e il 43% di aver ottenuto abbastanza sollievo (Fig. 4C).

In particolare i pazienti che hanno assunto la combinazione paracetamolo/ibuprofene, hanno avuto una riduzione media del dolore dalla diagnosi, di 4 punti su scala NRS (Fig. 5). I pazienti hanno assunto la combinazione mediamente 3 volte/giorno, per una durata media della terapia di 3 giorni (Fig. 5).

Soddisfazione della terapia

Il 39% dei pazienti che ha assunto la combinazione paracetamolo/ibuprofene 500/150 mg ha dichiarato di essere completamente soddisfatto e il 51% abbastanza soddisfatto (Fig. 6A). Il 60% dei pazienti trattati con paracetamolo 1000 mg si è ritenuto abbastanza soddisfatto e solo il 20% è stato completamente soddisfatto (Fig. 6B). Riguardo ai pazienti che hanno assunto ketoprofene 80 mg solo il 29% è stato completamente soddisfatto, mentre il 71% abbastanza soddisfatto (Fig. 6C). Infine, il

50% di chi ha assunto ibuprofene 600 mg ha dichiarato di essere abbastanza soddisfatto e il 25% completamente soddisfatto (Fig. 6D).

Discussione

Questa indagine pilota caratterizza e descrive per la prima volta in Italia le prestazioni non differibili in MG, facendo emergere quanto la presa in carico di questi accessi non programmati da parte del MMG, possa gravare sulla sua attività lavorativa quotidiana.

La necessità della presa in carico ottimale ed efficiente di questi accessi, orienta a una riorganizzazione delle Cure Primarie che preveda una macro-area gestionale dedicata alle prestazioni non differibili, da affiancare a macro-aree gestionali e assistenziali, oggi già più consolidate, legate alla prevenzione e alla presa in carico di malati cronici e pazienti fragili.

L'indagine qui presentata ha inoltre focalizzato l'attenzione anche sulla gestione terapeutica delle prestazioni non differibili di tipo clinico, focalizzandosi in particolare sul sottogruppo di pazienti con DND riconducibili a diagnosi di ARI, che rappresentano la seconda tipologia di accessi all'ambulatorio

FIGURA 3.

La componente dolore nei pazienti con DND.

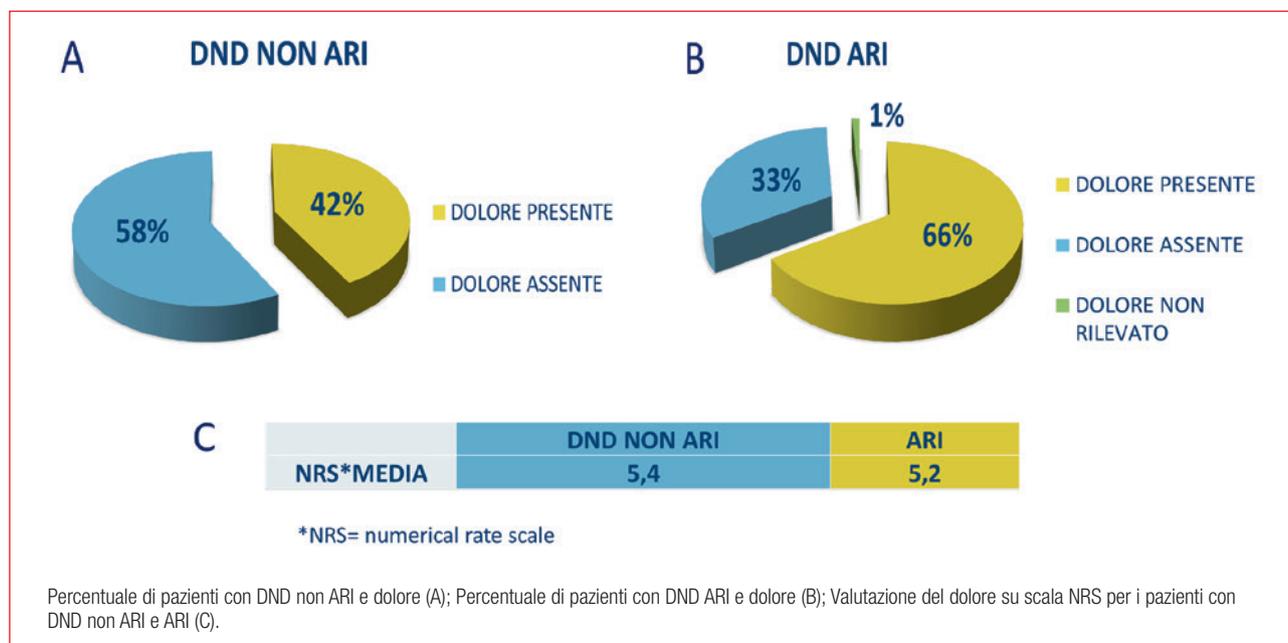


FIGURA 4.

Sollievo dal dolore nei pazienti con DND riconducibili a diagnosi di ARI alla rivalutazione.

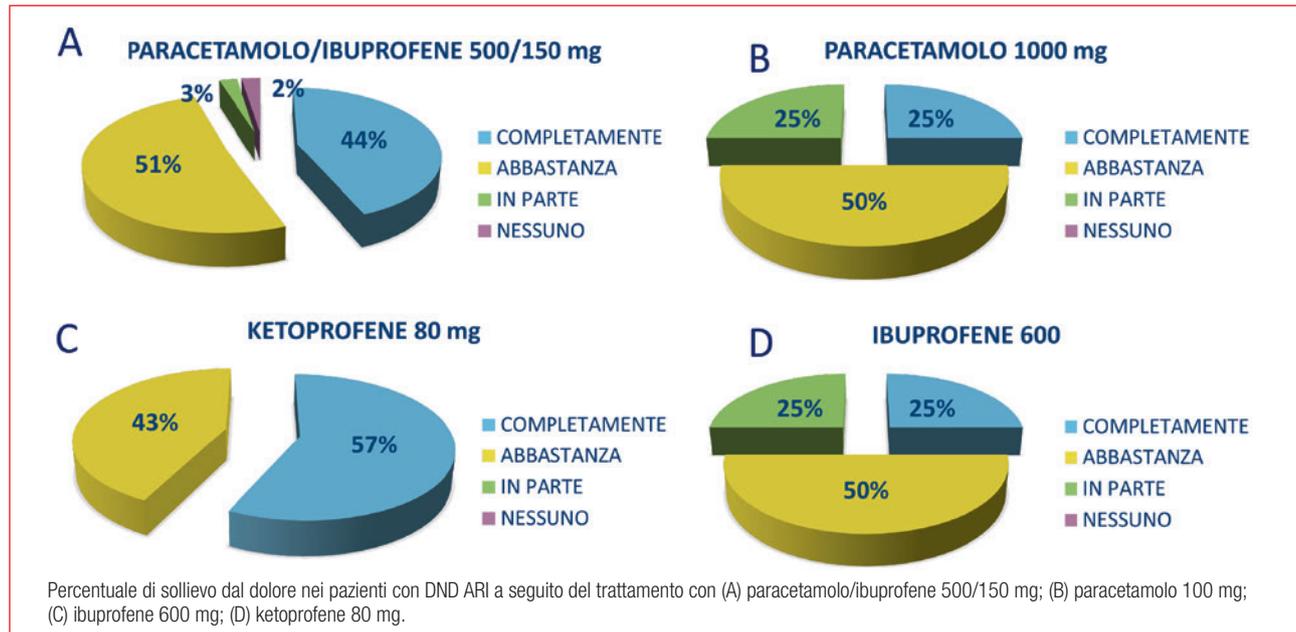
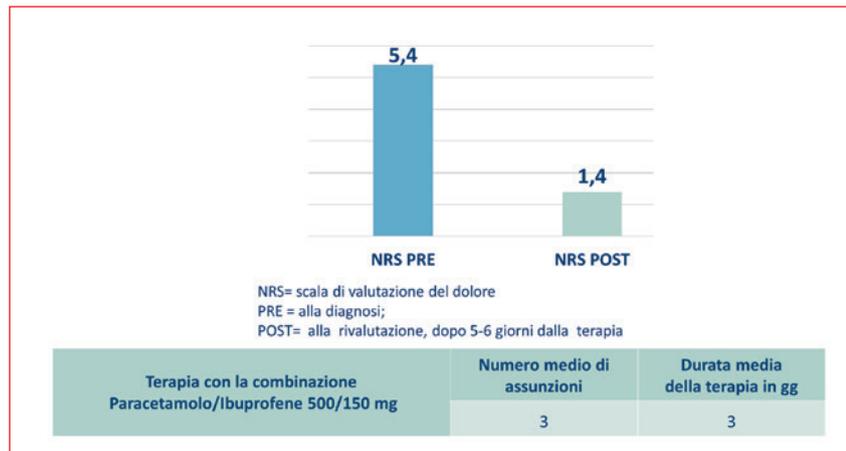


FIGURA 5.

Sollievo dal dolore con la combinazione paracetamolo/ibuprofene nei pazienti con DND ARI e dolore.



scelta razionale potrebbe essere quella di ricorrere a una terapia multimodale, basata sulla combinazione di dosi modeste di un farmaco antinfiammatorio e di uno analgesico, agendo in questo modo sia sui meccanismi fisiopatologici periferici che centrali del dolore. Una recente analisi sistematica della letteratura, ha evidenziato quanto la combinazione terapeutica di paracetamolo e ibuprofene possa contribuire a una gestione del dolore e dell'infiammazione più efficiente rispetto alla monoterapia⁵. È stato inoltre dimostrato che la combinazione migliora la durata dell'effetto analgesico, allungando i tempi di ricorso alla rimedicazione e riducendo la percentuale di pazienti che ricorrono a "seconde" terapie⁵⁻¹⁰.

del MMG al di fuori della sua attività programmata, dopo le richieste di prestazioni di tipo amministrativo.

La componente dolore è rappresentata in oltre la metà dei pazienti con diagnosi di ARI, aspetto che rende indispensabile ottimizzare non solo le capacità di assistenza dei MMG di tali pazienti, ma anche la scelta terapeutica più appropriata.

I dati di alcune ricerche italiane condotte nell'ambito della MG, mostrano come al

primo accesso nell'ambulatorio del MMG, in oltre due terzi dei pazienti (75%) è prescritto un solo farmaco, rappresentato nella maggior parte dei casi da antiinfiammatori non steroidei (FANS)^{3,4}. Altri dati evidenziano che la maggior parte dei MMG prescrive FANS a oltre il 60% dei pazienti con dolore acuto, e paracetamolo solo al 5,9% dei pazienti².

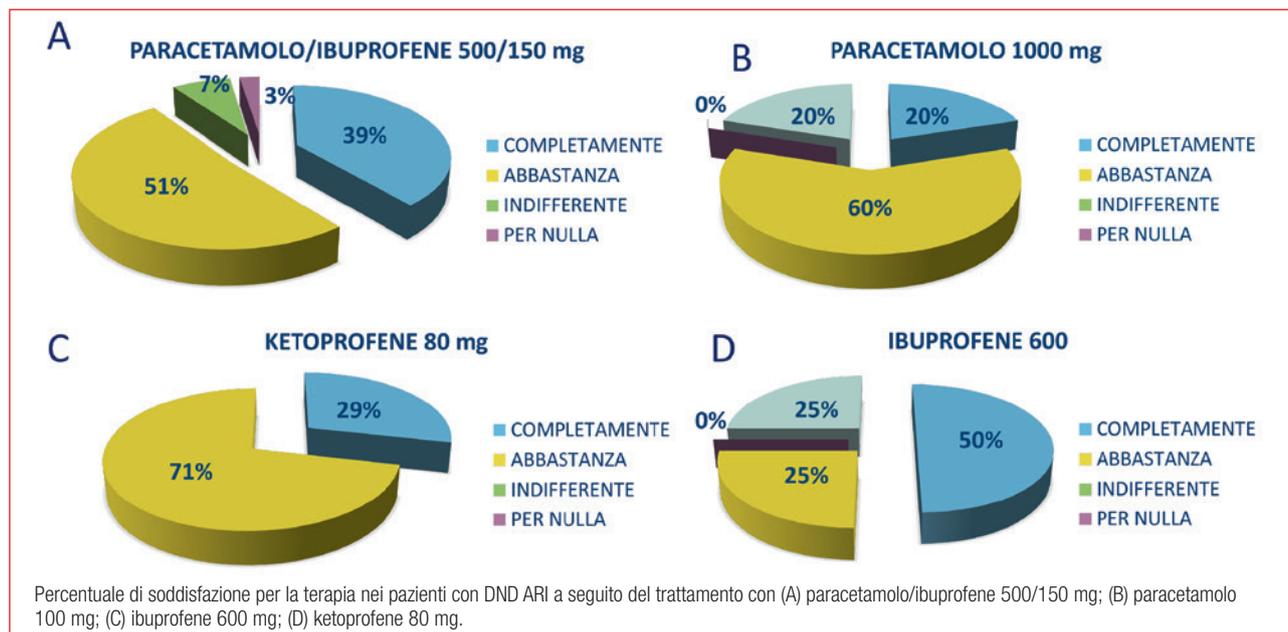
Nelle condizioni in cui alla componente dolore si associa una componente infiammatoria, come in buona parte dei DND, la

La possibilità di combinare a dosi fisse bassi dosaggi di FANS a paracetamolo, può migliorare il profilo di sicurezza, spesso compromesso dall'uso delle dosi piene di FANS comunemente utilizzate in monoterapia, pur mantenendo l'efficacia analgesica² e proporsi come un'alternativa terapeutica nella gestione dei DND.

I risultati di questa indagine pilota hanno mostrato come in termini di sollievo dal dolore – con una riduzione media di 4 punti sulla scala NRS – e ottimale soddisfazione alla terapia, la combinazione a dosi fisse

FIGURA 6.

Soddisfazione della terapia nei pazienti con DND ARI alla rivalutazione.



paracetamolo/ibuprofene risulti paragonabile a antinfiammatori dal consolidato profilo di efficacia come ketoprofene, rappresentando quindi un'alternativa terapeutica a FANS, comunemente prescritti in monoterapia, a dosi piene, nella gestione dei DND delle alte vie respiratorie.

La somministrazione combinata di paracetamolo e ibuprofene consente di sfruttare la sinergia farmacocinetica e farmacodinamica dei due principi attivi, documentata in letteratura. La combinazione di paracetamolo e ibuprofene aumenta la velocità di assorbimento di paracetamolo, grazie all'aumentata motilità gastrica stimolata dal FANS, offrendo in questo modo potenziali benefici terapeutici rispetto all'inizio dell'analgesia². L'effetto sinergico dei due principi attivi è anche giustificato dal punto di vista farmacodinamico, in quanto paracetamolo e ibuprofene presentano due meccanismi d'azione complementari. L'azione analgesica del paracetamolo è dovuta ai suoi effetti stimolatori sulle vie discendenti serotoninergiche e sui sistemi cannabinoidi e oppioidi endogeni a livello del sistema nervoso centrale². L'ibuprofene, agendo in maniera non selettiva sulle COX-1 e COX-2, inibisce la sintesi delle prostaglandine producendo un effetto antiinfiammatorio a livello periferico.

Essendo in grado di agire anche sulla COX-1, l'ibuprofene presenta anche un'azione analgesica, a livello centrale². Diversi studi hanno evidenziato un incremento di efficacia analgesica del paracetamolo e dell'ibuprofene quando co-somministrati, rispetto alla monosomministrazione, sia in termini di percezione del dolore che di durata dell'effetto analgesico^{2,7,8,12,13}.

Lo sviluppo della formulazione a dose fissa di paracetamolo/ibuprofene 500/150 mg consente di ridurre i dosaggi di ciascun principio attivo, garantendo l'efficacia del trattamento e allo stesso tempo migliorare il profilo di sicurezza per una ridotta esposizione a FANS².

La posologia corretta e la durata del trattamento rappresentano aspetti fondamentali per il successo della terapia con la combinazione paracetamolo/ibuprofene. L'assunzione di almeno 3 compresse al giorno distribuite nelle 24 ore, come suggerito dalle emivite di 4-6 ore dei due principi attivi, e una durata di trattamento di 3-5 giorni, evitando somministrazioni al bisogno, consentono di trattare in maniera efficace e sicura infiammazione e dolore, sfruttando al meglio le sinergie farmacodinamiche e farmacocinetiche di questa co-somministrazione. L'aumento della dose giornaliera fino a un massimo di

6 compresse assunte al giorno è legata alla severità dei sintomi.

Conclusioni

I risultati preliminari di questa indagine evidenziano quanto sia necessario definire una gestione più appropriata delle prestazioni non differibili sia a livello organizzativo che terapeutico. La combinazione paracetamolo/ibuprofene 500/150 mg s'inserisce nel quadro terapeutico per la gestione dei DND ARI come una valida e efficace alternativa farmacologica ad altre terapie prescritte per questi disturbi. Tale combinazione terapeutica a dose fissa possiede proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche tali da rendere più rapido e duraturo l'effetto analgesico, risparmiando tuttavia l'esposizione a FANS a dosaggio pieno, a vantaggio della sicurezza dei pazienti, soprattutto se con comorbilità e in politerapia.

La necessità di ottimizzare la gestione assistenziale e terapeutica dei DND, emersa dai dati preliminari di questa indagine rappresenta uno spunto di riflessione per continuare ad approfondire e a indagare in futuro su questi aspetti, allargando la casistica di riferimento e anche la tipologia di DND presi in considerazione.

Bibliografia

- ¹ Magni A, Lapi F, Ventriglia P, et al. *L'epidemiologia dei disturbi non differibili in Medicina Generale*. Rivista SIMG 2016;(3):31-6.
- ² Fanelli A, Fornasari D, Lora Aprile P, et al. *La gestione farmacologica del dolore nei disturbi non differibili con la combinazione a dose fissa paracetamolo/ibuprofen*. *Fightingpain – combattere il dolore* 2015;2:17-26.
- ³ Trifirò G, Sessa E, Mazzaglia G, et al. *Tramadol prescribing pattern among Italian general practitioners: a population based study*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;1:A397.
- ⁴ Piccoliori G, Pecchioli S, Sessa E, et al. *Italian Pain reSearch: una ricerca osservazionale in Medicina Generale sulla gestione del dolore moderato-severo acuto e cronico*. Rivista SIMG 2009;(3):7-14.
- ⁵ Ong CK, Seymour RA, Lirk P, et al. *Combining paracetamol (acetaminophen) with non steroidal anti-inflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain*. *Anesth Analg* 2010;110:1170-9.
- ⁶ Moore PA, Hersh EV. *Combining ibuprofen and acetaminophen for acute pain management after third molar extractions; translating clinical research to dental practice*. *J Am Dent Assoc* 2013;144:898-908
- ⁷ Mehlisch DR, Aspley S, Daniels SE, et al. *A single-tablet mixed-dose combination of racemic ibuprofen/paracetamol in the management of moderate to severe postoperative dental pain in adult and adolescent patients: a multicenter, two-stage, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, factorial study*. *Clin Ther* 2010;32:1033-49.
- ⁸ Moore RA, Derry S, Straube S, et al. *Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain*. *Pain* 2014;155:14-21.
- ⁹ Merry AF, Gibbs RD, Edwards J, et al. *Combined acetaminophen and ibuprofen for pain relief after oral surgery in adults: a randomized controlled trial*. *Br J Anaesth* 2010;104:80-8.
- ¹⁰ Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, et al. *Comparative effect of paracetamol. NSAIDs of their combination in postoperative pain management: a qualitative review*. *Br J Anaesth* 2002;88:199-214.
- ¹¹ Bailey E, Worthington H, Coulthard P. *Ibuprofen and/or paracetamol (acetaminophen) for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth*. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD004624.
- ¹² Stillings M, Little S, Sykes J. *Common cold and influenza symptom management: the use of pharmacokinetic considerations to predict the efficacy of a twice-daily treatment for colds and u*. *Curr Med Res Opin* 2003;19:791-9.
- ¹³ Atkinson HC, Currie J, Moodie J, et al. *Combination paracetamol and ibuprofen for pain relief after oral surgery: a dose ranging study*. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:579-87.