

La prescrizione di farmaci basata su prove di efficacia

Nicola Magrini, Giuseppe Traversa, Roberto Raschetti, Emilio Maestri, Albano Del Favero, Nicola Montanaro

È nostra esperienza (nei congressi, nei corsi, nei contatti con i medici) come negli ultimi anni sia diventato via via più naturale per i medici affrontare la definizione dei vari problemi clinici o terapeutici su due versanti: da una parte quello della rivisitazione della letteratura scientifica e della valutazione critica delle prove disponibili (più o meno affidabili a seconda della qualità degli studi che le hanno prodotte e più o meno trasferibili alla pratica clinica) e dall'altra quello dell'esperienza personale.

È soprattutto nel campo dei farmaci che il valore attribuito all'esperienza personale per quanto riguarda la valutazione dei benefici e dei rischi di un medicamento o di un intervento sanitario – sino a qualche tempo fa difeso come il metodo preferibile – viene sempre più spesso visto come un'utile integrazione o, meglio ancora, una verifica della trasferibilità delle conoscenze derivanti dagli studi clinici randomizzati (RCT) o da altri studi epidemiologici non sperimentali. La maggiore disponibilità a confrontarsi con i dati della letteratura e ad analizzare le prove di efficacia da cui far discendere i propri comportamenti clinici e prescrittivi ha reso meno assoluto di un tempo il valore attribuito all'esperienza personale¹ e ai comportamenti appresi per osmosi interpersonale o per «seduzione» (cioè indotti o derivati da altri: lo specialista di riferimento o quanto visto praticare in ospedale nei tempi più o meno lontani dell'Università o quanto affermato in un recente Congresso o Simposio).²

Per cercare di definire gli strumenti e le finalità della prescrizione basata su prove di efficacia passeremo in rassegna alcuni punti fondamentali:

1. Il metodo e i principi generali. Quali sono le migliori e più affidabili conoscenze sui farmaci (dove si trovano, come valutarle, come sono invece tradizionalmente insegnate nel corso della formazione universitaria) per la normale pratica clinica? Che cosa si intende con alcune parole-chiave fre-

quentemente utilizzate quando si parla di uso razionale dei farmaci e cioè efficacia, appropriatezza, sicurezza ed economicità della prescrizione?

2. Esempi di analisi dei dati di prescrizione e di feed-back informativo.

Si forniranno alcuni esempi su come utilizzare i dati di prescrizione, concentrandosi in particolare sulla descrizione della variabilità prescrittiva in un gruppo di medici di famiglia, sul valore euristico del confronto tra stili di pratica e sull'utilità di queste informazioni per stimolare comportamenti di maggiore qualità. È necessario anche fare esplicito riferimento alla pressione commerciale dell'industria quale importante elemento da prendere in considerazione nelle analisi e negli interventi sull'uso appropriato dei farmaci.

3. Quali prospettive nell'analisi dei dati di prescrizione.

Si discuterà su come procedere da analisi quantitative sul consumo di farmaci (graduatorie o *top-list* dei farmaci più prescritti o più costosi, studi sulla variabilità, ecc.) a studi più orientati alla valutazione della qualità della prescrizione in specifiche categorie di soggetti (per esempio gli anziani, le donne in età perimenopausale, oppure gli ipertesi, i pazienti dimessi per infarto miocardico, ecc.). In prospettiva, sarebbero da avviare in diverse realtà del nostro paese, secondo metodologie comuni, studi ancora più fini, per esempio su soggetti con una specifica diagnosi, identificando così coorti di pazienti da seguire nel tempo. In tal modo si potrebbe valutare con maggiore accuratezza il divario tra pratica prescrittiva e conoscenze disponibili, e tentare di condurre studi sui risultati a lungo termine dell'uso dei farmaci (aspetto, quest'ultimo, particolarmente difficile da studiare negli RCT) a partire dai dati della pratica clinica.

Il metodo e i principi generali

Per mostrare come la promozione dell'uso razionale dei farmaci sia un processo che ha sempre visto coinvolti clinici, epidemiologi e farmacologi clinici ci è parso opportuno iniziare con alcune precisazioni sulle conoscenze che si dovrebbero avere su ogni farmaco nel momento in cui lo si utilizza nella normale pratica clinica e sui criteri in base ai quali scegliere un farmaco, ripercorrendo il percorso logico decisionale effettuato dal medico di fronte a un paziente.

I due «percorsi» della figura 5.1 mostrano i punti di contatto e le differenze esistenti tra gli studi clinici randomizzati da una parte e i risultati degli stu-

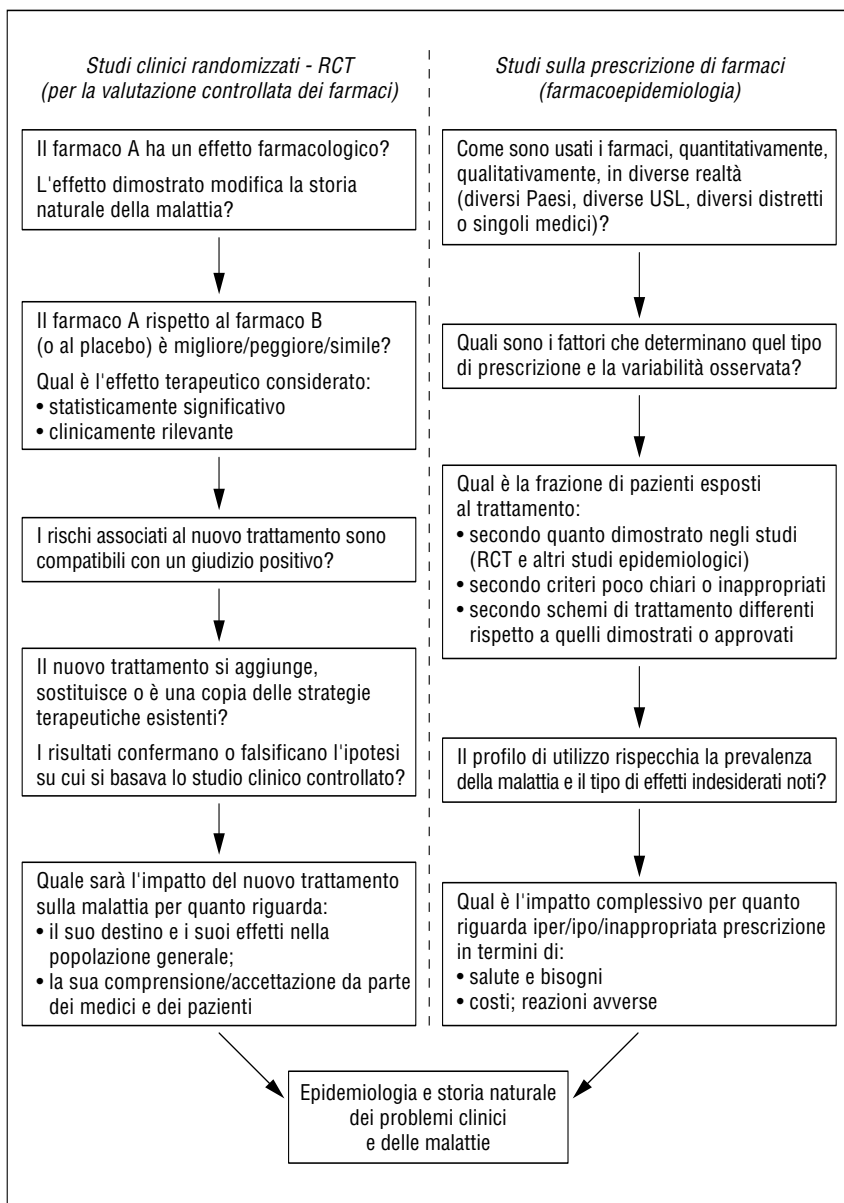


Figura 5.1 - Sovrapposizioni e differenze tra studi clinici randomizzati (RCT) e studi di farmacoutilizzazione (tradotta e, in parte, modificata da: Tognoni G, Laporte JR, 1993).³

di sulla prescrizione dei farmaci (o farmacoepidemiologia) dall'altra, ovvero tra le conoscenze più affidabili sui farmaci e i dati sul loro effettivo utilizzo nella normale pratica clinica. Questa schematizzazione rappresenta, a nostro avviso, la migliore introduzione al tema della prescrizione razionale (come per anni è stata chiamata) o della prescrizione basata su evidenze scientifiche, non solo perché tradotta da un testo di riferimento per la farmacoutilizzazione³ ma perché mostra come questi due campi, quello della valutazione controllata, della conferma o confutazione delle ipotesi sperimentali, e quello della valutazione epidemiologica dell'uso reale dei farmaci, debbano restare vicini e scambiarsi reciprocamente conoscenze, informazioni e nuove ipotesi da verificare. Seguendo infatti la figura 5.1 per quanto riguarda il percorso e le strategie degli RCT, si parte – nel primo riquadro – dalle principali domande che ci si deve porre per comprendere e valutare l'utilità e il ruolo di un farmaco: qual è il suo effetto? qual è la sua efficacia dimostrata? Subito dopo, ci si domanda quanto e se questo farmaco sia in grado di modificare la storia naturale della malattia e del problema clinico trattato.

Già da queste prime domande e seguendo le successive (che rappresentano i principi basilari della **valutazione critica**) ci si rende conto che solo un ridotto numero di RCT fornisce evidenze clinicamente rilevanti o utili, in quanto la maggior parte dei trial è disegnata per introdurre nuovi farmaci me-too rispetto a farmaci capostipiti o a farmaci analoghi su *end-point* surrogati frequentemente di scarsa rilevanza clinica. Proseguendo nella lettura degli RCT della figura 5.1, ci sono le domande sulla validità e generalizzabilità dello studio: gli effetti statisticamente significativi sono rilevanti anche dal punto di vista clinico? come si trasferiscono i risultati nella pratica clinica ai diversi tipi di pazienti? qual è la corretta collocazione di quel farmaco rispetto alle strategie terapeutiche disponibili?

Accanto a queste domande che riguardano la valutazione critica degli RCT ci sono i risultati degli studi sulla prescrizione dei farmaci (percorso degli studi di farmacoepidemiologia). Da questi studi emergono altri interrogativi. Come sono effettivamente utilizzati i farmaci in diverse realtà? Come spiegare la forte variabilità di comportamento osservata? Quanta parte della prescrizione è in linea con le indicazioni dimostrate, quanta è invece effettuata secondo criteri poco chiari? La prescrizione riflette le conoscenze dimostrate in termini di adeguata compliance o aderenza al trattamento e in termini di popolazione esposta?

Come si vede da questa semplice figura si possono delineare alcune aree che sono di fondamentale importanza per una appropriata prescrizione dei farmaci:

- verifica dell'**adeguatezza** della ricerca o degli RCT effettuati per rispondere alle esigenze terapeutiche e gestionali del medico; analisi della **affidabilità/validità** del singolo RCT e della sua trasferibilità nella pratica;
- verifica della **rilevanza** dello studio (studi con *end-point* clinici versus *end-point* surrogate; studi che hanno come obiettivo il confronto di diverse strategie terapeutiche rispetto a studi che confrontano farmaci analoghi);
- **analisi dell'uso dei farmaci** e dei pazienti/soggetti esposti in termini di usi appropriati, incerti o francamente inappropriati;
- verifica dell'efficacia di **strategie informative** per cambiare i comportamenti dei medici o la pratica prescrittiva e, più in generale, attraverso quali strategie si possono modificare i comportamenti medici.

Chiaramente, in questo breve contributo svilupperemo quasi unicamente le tematiche relative all'uso dei farmaci, ma non può essere dimenticato come i tre punti siano strettamente connessi e come solo attraverso un loro parallelo potenziamento si possa migliorare la qualità delle prescrizioni (e quindi dell'assistenza). I tre punti sopra citati interessano la formazione universitaria dei medici sia pre che post-laurea, il feed-back informativo sulla prescrizione di ciascun medico, il problema del confronto tra medici di famiglia e ospedalieri sulle strategie terapeutiche ottimali da adottare.

Ci è parso importante sintetizzare in modo schematico i limiti delle conoscenze su un farmaco nel momento della sua immissione in commercio (tabella 5.1) rispetto al tipo di utilizzo che ne verrà fatto nella normale pratica clinica. La grande maggioranza degli studi clinici randomizzati pubblicati o effettuati anche a livello locale (basti pensare ai numerosi studi approvati dai Comitati Etici Locali) corrisponde di solito, però, a studi di piccole dimensioni con *end-point* di valutazione di tipo surrogato. Questi RCT hanno, in

Tabella 5.1 - Differenze tra studi clinici controllati (RCT) e normale pratica clinica.

	RCT	Normale pratica clinica
Numero di pazienti	10 ² -10 ³	fino a 10 ⁶
Durata	breve termine	lunga durata
Popolazione	gruppi a rischio esclusi	potenzialmente la popolazione generale
Problema clinico	ben definito	spesso poco definito
Numero di farmaci	1 o pochi	a volte molti
Dose	costante	spesso variabile
Profilo d'uso	continuo	intermittente
Follow-up	eventi ben raccolti	meno accurato

generale, breve durata, pazienti selezionati e numerosità limitata e non sono pertanto in grado di valutare compiutamente il profilo rischio/beneficio di un farmaco, in particolare per quanto riguarda la stima degli effetti indesiderati rari.

È importante considerare che, nell'interesse dei pazienti, un nuovo farmaco dovrebbe essere adottato nella pratica clinica solo se ne è stata dimostrata una qualche superiorità in una valutazione congiunta di **efficacia e sicurezza** rispetto al farmaco di riferimento o almeno un'equivalenza dimostrata con relativa sicurezza, in studi cioè di ampie dimensioni.* Non è infatti sufficiente una semplice equivalenza di efficacia anche dimostrata in un RCT, in quanto comunque esso non è in grado di fornire informazioni altrettanto importanti sul piano della sicurezza. La ragione è che eventi relativamente rari (per esempio dell'ordine di uno ogni 1000 pazienti trattati) sono raramente osservabili in un RCT, ma possono avere conseguenze importanti quando l'impiego del farmaco è su ampia scala nella popolazione generale.

Mentre per un farmaco «vecchio» si dispone di informazioni accurate sul livello di rischio connesso con il suo uso, per un farmaco «nuovo» queste informazioni sono inevitabilmente assenti o molto meno accurate. Un esempio in tal senso può riguardare i farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS). Questi farmaci sono sostanzialmente sovrapponibili tra loro in termini di efficacia (analgesica e antiinfiammatoria), mentre non sono tutti ugualmente studiati e conosciuti per le varie indicazioni cliniche approvate o per diversi dosaggi (solo pochi FANS sono stati studiati anche a basse dosi – cioè a dosi analgesiche – e non solo a dosaggi pieni antiinfiammatori, oppure studiati anche in soggetti anziani). Solo pochissimi studi hanno confrontato un FANS con un semplice analgesico come il paracetamolo e va sottolineato che sono stati numerosi i nuovi FANS ritirati dal commercio (alclofenac, benoxaprofene, feprazone, glafenina, isoxi-

* Va infatti sottolineato come lo scopo di uno studio clinico randomizzato (e i principi stessi su cui si basa ad esempio il calcolo delle dimensioni dello studio) è di dimostrare differenze tra i due (o più) gruppi di trattamento e che nel caso non si evidenzino differenze si accetta l'equivalenza, che è in realtà una «non differenza»; si deve però valutare con attenzione se lo studio era di dimensioni tali da poter mettere in evidenza solo ampie differenze (uno studio più grande e più è in grado di mettere in evidenza piccole differenze tra i gruppi) o se differenze anche rilevanti dal punto di vista clinico erano al di là del potere di risoluzione dello studio (differenze che, qualora fossero presenti, non erano dimostrabili per la ridotta potenza statistica ovvero per le ridotte dimensioni dello studio).

cam, suprofen, zomepirac) per effetti indesiderati gravi che – anche se rari – ne rendevano inaccettabile il rapporto rischio/beneficio.⁴ Un argomento che andrebbe affrontato con maggiore analiticità – vista la sostanziale equivalenza terapeutica – riguarda le probabili differenze in termini di gastrolesività tra i diversi FANS. Questo argomento, che potrebbe diventare uno dei principali criteri di scelta, nonostante l'importanza che riveste non ha purtroppo avuto da parte dei ricercatori quel seguito di studi (principalmente di tipo caso-controllo o di revisione sistematica) atti a fornire una risposta chiara per chi prescrive.

La tabella 5.1 viene quindi proposta come introduzione al problema delle informazioni disponibili quando un farmaco viene immesso in commercio e dei limiti degli studi clinici condotti a scopi registrativi. Tali studi di fase III non sono spesso in grado di dare risposta agli interrogativi più rilevanti per il medico, che sono rappresentati dal ruolo del farmaco in terapia e che vengono riassunti nella seconda parte della tabella 5.2. Questa tabella mostra nella prima parte i limiti dell'attuale insegnamento della farmacologia clinica, e in buona misura anche della terapia medica, in quanto inadeguate rispetto alle esigenze del medico nella normale pratica clinica. Forse va agli ideatori della MePE il merito di essere nati con un approccio per problemi (*problem-based learning*) che riflette più da vicino i bisogni dei medici, oltre ad essere probabilmente più efficace e duraturo in termini di formazione.⁵

Si vuole qui ribadire che le conoscenze necessarie per una ottimale prescrizione dei farmaci riguardano i benefici clinici dimostrati in studi a lungo

Tabella 5.2 - Differenze tra modello prevalente di insegnamento della farmacologia clinica/terapia medica e normale pratica clinica e conoscenze più rilevanti.

Farmacologia clinica/terapia medica	Normale pratica clinica
Farmaci	Problema clinico
Effetti farmacologici dimostrati	Scelta di un farmaco
Dinamica/cinetica	Ruolo in terapia
Libri, monografie, rassegne	Capacità di sintesi/scelta
	«Presa in carico»
Informazioni più rilevanti per la pratica clinica	
<ul style="list-style-type: none"> • Rapporto rischio/beneficio • <i>End-point</i> clinicamente rilevanti vs surrogati • Valutazione critica delle evidenze • Come restare aggiornati (fonti e metodi) • Informazione indipendente vs commerciale • Informazione al paziente/preferenze del paziente 	

termine e il rapporto rischio/beneficio rispetto ad altri farmaci analoghi; in altre parole, ciò che maggiormente interessa al medico prescrittore nella cura dei propri pazienti è l'*effectiveness* del farmaco, anche se spesso tali evidenze epidemiologiche sono di difficile reperimento nei testi di farmacologia o di terapia e possono emergere solo da un'analisi approfondita (e critica) della letteratura. A volte però quest'analisi della letteratura mostra lacune anche importanti negli studi disponibili rispetto alle reali esigenze cliniche, felicemente definite «aree grigie».

Accanto a queste inadeguatezze della ricerca esistono aree di difficile definizione, come ad esempio il rapporto rischio/beneficio. Questo termine pur essendo frequentemente utilizzato ha intrinsecamente molti limiti, in particolare quello di non essere quantificabile (avendo al numeratore effetti diversi rispetto al denominatore). Ad esempio, come confrontare nell'ambito della profilassi antitrombotica il rapporto rischio/beneficio tra aspirina e ticlopidina? Non va forse interpretato come giudizio finale di un'analisi critica dei vari RCT disponibili? In altre parole, i benefici cardiovascolari e neurologici sono realmente equivalenti tra questi due farmaci? Come confrontare i diversi effetti indesiderati potenziali (i rischi della ticlopidina di un effetto indesiderato grave come la neutropenia rispetto ai maggiori rischi dell'ASA di gastrolesività)? Come si vede, una definizione appropriata del rapporto rischio-beneficio richiede approfondimenti complessi che riconducono alla valutazione delle fonti ovvero delle prove di efficacia disponibili.

Nella tabella 5.2 abbiamo elencato le principali esigenze terapeutiche di chi prescrive,⁶ che differiscono rispetto agli attuali modelli formativi e informativi per:

- un approccio per farmaci rispetto a un approccio per problemi clinici;
- una frequente carenza delle informazioni più rilevanti per chi prescrive (per esempio, le dosi minime efficaci o le dosi di mantenimento);
- la difficoltà di trasferire le indicazioni dimostrate, di solito ristrette e selettive, alla gamma più ampia e non sempre perfettamente sovrapponibile dei pazienti che si presentano all'attenzione del medico.

Su questo punto, chi scrive e i difensori della MePE hanno trovato un obiettivo comune: colmare la discrepanza attualmente esistente tra conoscenze disponibili e bisogni informativi di chi prescrive attraverso un'analisi critica delle evidenze disponibili. A ben vedere in questo spazio esiste in realtà un terzo interlocutore, l'**industria farmaceutica**, che rappresenta uno dei principali canali di informazione sui farmaci nel nostro paese e che produce un'informazione capillare spesso con una tendenza ad enfatizzare i da-

ti di singoli studi amplificando i limiti di un approccio **per farmaco** e soprattutto introducendo distorsioni dovute ad analisi non sistematiche della letteratura (basate cioè su letture parziali dei dati realmente disponibili). Inoltre, la maggior parte delle presentazioni con fini commerciali (i patinati o *visuals* capillarmente distribuiti, le monografie splendidamente colorate e ricche di grafici rigorosamente tridimensionali, i lavori scientifici tradotti o semplicemente volantinati, ecc.) tende a dare risalto ad aspetti di secondaria importanza, come aspetti non sostanziali di farmacodinamica o di cinetica, mentre per il medico i dati più importanti sono rappresentati dai dati di **efficacia clinica** e di **ruolo in terapia**. La tabella 5.3 riassume per ordine di importanza i criteri che dovrebbero rappresentare la guida o il percorso logico-decisionale per scegliere una terapia nel singolo paziente. Come si vede, il primo criterio è rappresentato dall'efficacia clinica rigorosamente dimostrata (quindi principalmente RCT): questo punto è importante perché spesso molti farmaci si presentano come innovativi o preferibili rispetto ai precedenti, o meglio al prototipo/capostipite, vantando benefici marginali (di cinetica/dinamica o minori effetti indesiderati) spostando quindi l'attenzione del medico verso elementi di scarsa rilevanza clinica (vale a dire di poca o nulla utilità per il paziente). Sorprende quindi come grazie a un abile gioco di specchi o di trasparenze si sposti l'attenzione del medico dal primo criterio, l'efficacia di un trattamento, a benefici marginali o aspetti fuorvianti del singolo farmaco (maggiore rapidità della comparsa dell'effetto per farmaci cronici, modulazioni recettoriali, modelli animali, case report, ecc.). È dunque importante fornire ai medici quegli strumenti che li rendano in grado di accedere ad un'analisi sistematica della letteratura e di compiere valutazioni critiche dei dati (sia diagnostici che terapeutici) che sono loro presentati.² Questo richiamo alla valutazione critica viene fatto per evidenziare una carenza della formazione universitaria e post-laurea in Italia, cui si deve sommare il limite all'accesso alle principali riviste internazionali imposto a molti medici dalla loro scarsa conoscenza della lingua inglese in assenza di valide alternative.

Tabella 5.3 - Criteri per la scelta di un farmaco nel singolo paziente
(andrebbero valutati nell'ordine i seguenti parametri, elencati in ordine di importanza).

- L'efficacia (ovvero i risultati degli studi clinici randomizzati)
- La storia terapeutica del paziente (ovvero mai cambiare un farmaco efficace)
- Il quadro clinico del paziente
- Gli effetti indesiderati del farmaco
- I costi del farmaco
- Il meccanismo d'azione del farmaco o altre sue caratteristiche

Proseguendo nella tabella 5.3, i criteri successivi sono rappresentati dalle indicazioni/controindicazioni cliniche (storia terapeutica, quadro clinico ed effetti indesiderati) e solo da ultimo si giunge a quelli che vengono spesso enfatizzati come prioritari e cioè i costi e il meccanismo d'azione, che sono invece da prendere in considerazione solo dopo avere valutato tutti i precedenti. Sicuramente vi possono essere eccezioni a questa breve lista proposta, ma una simile gerarchia di criteri può servire per ri-orientare il medico nelle sue scelte terapeutiche, rimettendo al primo posto la valutazione delle evidenze di efficacia clinica e cercando di fornire alcuni punti fermi su cui basare il proprio giudizio e fissare la propria attenzione.

La tabella 5.4 mostra invece una breve lista di punti da considerare prima di poter ritenere che il trattamento scelto abbia funzionato o meno nel singolo caso.

Tabella 5.4 - Criteri per la valutazione dell'utilità della terapia nel singolo paziente (elencati senza un ordine particolare).

- Definizione dei risultati attesi (compresa la storia naturale della malattia)
- Valutazione della compliance
- Conoscenza della storia naturale del problema
- Definizione delle aspettative del paziente
- Definizione delle aspettative del medico

Esempi di analisi dei dati di prescrizione e di feed-back informativo

Il primo esempio di analisi dei dati di prescrizione è mostrato nella tabella 5.5 che rappresenta il modello più semplice di analisi descrittiva della prescrizione; questa tabella mostra, come esercizio *post-hoc*, la prescrizione di calcio-antagonisti e di ACE-inibitori, suddivisi in due gruppi:

- **farmaci capostipiti o prototipali** (nifedipina, verapamil e diltiazem per i calcio-antagonisti; captopril ed enalapril per gli ACE-inibitori);
- farmaci di più recente introduzione sul mercato, ovvero i cosiddetti **farmaci me-too** (amlodipina, felodipina, gallopamile, isradipina, lacidipina, nicardipina, nisoldipina, nitrendipina per i calcio-antagonisti; benazepril, cilazapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril per gli ACE-inibitori).

Tabella 5.5 - Prescrizione di calcio-antagonisti e di ACE-inibitori in medicina generale in Emilia-Romagna dal 1988 al 1994 (le quantità sono espresse in dosi definite giornaliere – DDD – per 1000 abitanti al giorno).

Anno	Prescrizione di calcio-antagonisti (DDD/1000 abitanti/die)			Prescrizione di ACE-inibitori (DDD/1000 abitanti/die)		
	Nifedipina verapamil diltiazem	Calcio- antagonisti più recenti	Totale	Captopril enalapril	ACE-inibitori più recenti	Totale
1988	22,6	2,5	25,1	13,3	—	13,3
1989	24,1	4,2	28,3	14,9	0,3	15,2
1990	25,5	7,5	33,0	15,6	2,8	18,4
1991	24,1	13,3	37,4	14,7	4,6	19,3
1992	23,3	19,6	42,9	13,9	8,9	22,8
1993	22,7	22,0	44,7	13,0	12,0	25,0
1994	26,7	26,8	53,5	15,1	16,2	31,3

Questa suddivisione evidenzia un curioso fenomeno: i farmaci capostipiti sono stabili mentre il forte aumento della prescrizione è sostanzialmente dovuto all'introduzione di nuovi congeneri o me-too. I vantaggi clinici di questa notevole offerta di farmaci analoghi sono in realtà assai limitati, mentre un numero così elevato di molecole non facilita una accumulazione di conoscenze mirata. Va inoltre sottolineato come per i calcio-antagonisti gli studi effettuati suggeriscono una progressiva riduzione delle indicazioni (no nel post-infarto, no nello scompenso cardiaco) mentre per gli ACE-inibitori ci sono dimostrazioni in aumento provenienti da RCT di ampie dimensioni nello scompenso cardiaco, nel post-infarto e nella nefropatia diabetica. Viene spontaneo chiedersi: che cosa è più importante per il medico? Porre attenzione all'ennesimo farmaco della stessa classe o a varie caratteristiche peculiari dei nuovi congeneri (doppie vie di escrezione, ACE-inibizione tissutale, effetti endoteliali o su arteriole afferenti/effendenti, sino a qualche anno fa farmaci *once-a-day*, ecc.) oppure valutare le nuove indicazioni terapeutiche dimostrate e verificarne l'effettiva praticabilità o reale «evitabilità»? Come valutare il fatto che per le due classi di antiipertensivi più utilizzate mancano dimostrazioni basate su *end-point* clinici (di confronto con i farmaci di riferimento come diuretici e beta-bloccanti) se non come sostanziale inadeguatezza e ritardo della ricerca su quesiti così importanti?

Il secondo esempio che si vuole sinteticamente discutere riguarda la variabilità dei comportamenti prescrittivi tra medici della stessa area. Come si

vede nella figura 5.2, esiste un'elevata variabilità prescrittiva tra un gruppo di medici di una stessa USL (dell'Emilia-Romagna, 1991) per quanto riguarda la prescrizione di farmaci antiipertensivi: si evidenzia una variabilità fino a 3 volte tra medici della stessa area pur non essendo i medici considerati altrettanto diversi nella proporzione di anziani assistiti (i dati sono naturalmente espressi come tasso per 1000 assistibili). Poiché le differenze osservate possono essere maggiormente spiegate come differenze di approccio tra i medici, piuttosto che come differenze epidemiologiche tra gli assistiti, questi dati dovrebbero essere il punto di partenza per un confronto tra loro stessi e per una revisione dei criteri diagnostico-terapeutici applicati. Sono diversi gli atteggiamenti dei medici, sono diversi i criteri diagnostici seguiti o lo sono le conoscenze sul ruolo terapeutico dei vari farmaci? Sempre nella figura 5.2 (parte inferiore) sono considerati a titolo esemplificativo due medici molto diversi tra loro come intensità prescrittiva: un medico molto al di sopra della media «ecologica» di quel distretto e un medico molto al di sotto. Entrambi mostrano comunque una prescrizione molto diffusa (nel corso di un anno) su un ampio numero di farmaci antiipertensivi. Questa figura rimanda al problema, molto sentito da parte dei medici, del feed-back informativo e della formulazione di prontuari ragionati locali come strumenti di orientamento e confronto: come e dove ottenere una informazione corretta sui farmaci e come tenersi aggiornati.

La successiva figura 5.3 vuole essere un'integrazione o un suggerimento su come migliorare il feed-back informativo sulla prescrizione di ciascun medico. Riguarda la prescrizione di antibiotici, suddivisi in antibiotici orali e antibiotici cosiddetti «iniettabili», analizzata in un gruppo di medici della stessa area (questa volta del Friuli, 1994). I dati sono qui presentati non come farmaci prescritti ma definendo per ciascun medico il numero di pazienti trattati nel corso dell'anno con i due tipi di farmaci (anzi come percentuale degli assistibili di ciascun medico trattati con i due tipi di antibiotici). È interessante notare che per quanto riguarda il numero medio di pazienti trattati esistono ampie differenze che sono maggiori per gli antibiotici iniettabili rispetto agli orali. Come è noto, i cosiddetti antibiotici iniettabili andrebbero riservati al trattamento di infezioni gravi o sostenute da germi resistenti agli antibiotici orali e dovrebbero quindi essere utilizzati in casi selezionati.

Valutazioni che diano ai medici la possibilità di stimare quanti soggetti e di che tipo (età e sesso sono variabili facilmente ottenibili) sono stati trattati con questi farmaci possono essere importanti per la migliore comprensione dell'epidemiologia delle prescrizioni.

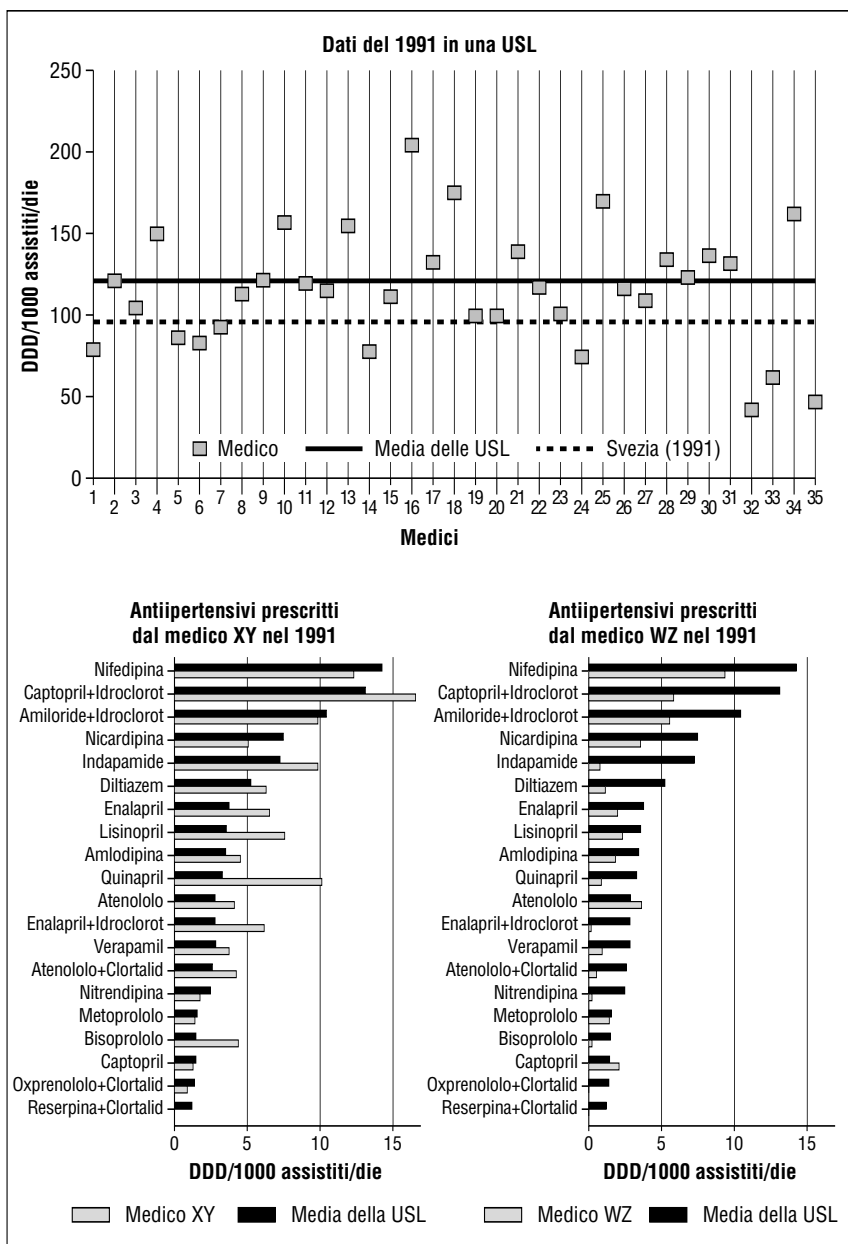


Figura 5.2 - Variabilità in un gruppo di medici nella prescrizione di antiipertensivi.

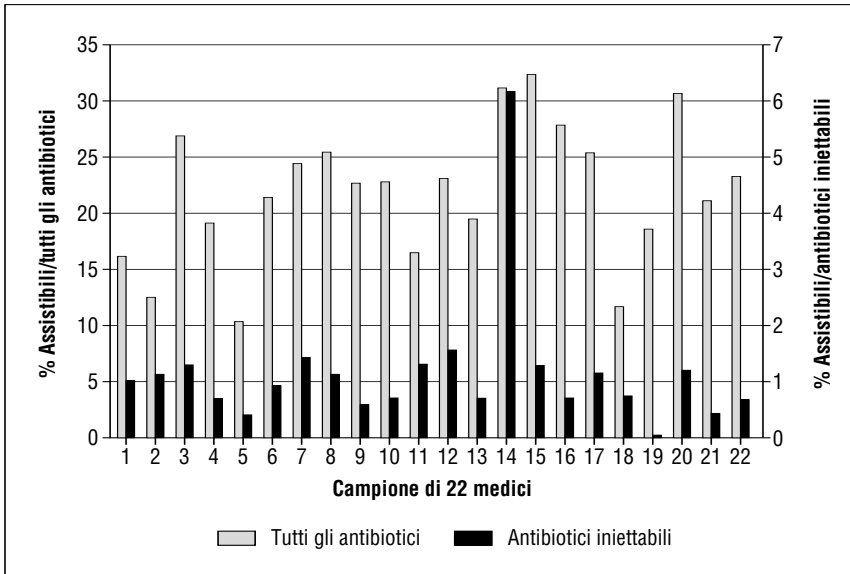


Figura 5.3 - Percentuale di assistibili trattati in un anno con antibiotici.

Quali prospettive nell'analisi dei dati di prescrizione

L'analisi della prescrizione di farmaci, inizialmente studiata con approcci molto descrittivi (dedicati prevalentemente ad analisi quantitative), è stata per alcuni anni – almeno in Italia – uno stimolo per la revisione del PTN (attraverso l'eliminazione di molti farmaci di dubbia utilità o privi di dimostrazioni di efficacia come cerebroattivi/gangliosidi, immunostimolanti, calcitonine spray, ecc.) e più sporadicamente uno strumento di analisi e di revisione dei comportamenti medici. L'utilizzo di *database* (o sistemi informativi) in grado di compiere analisi utilizzando le caratteristiche demografiche dei pazienti ha permesso di realizzare studi più approfonditi di *record-linkage* e di più accurata valutazione dell'appropriatezza dei trattamenti effettuati rispetto alle evidenze disponibili.

Quanto sopra brevemente illustrato si spera possa contribuire a chiarire, nel caso dei farmaci, che cos'è un approccio basato su prove di efficacia e perché la sua introduzione nella pratica medica o una sua maggiore diffusione sia fortemente auspicabile. Rimane un punto centrale da affrontare: come (attraverso quali percorsi culturali e con quali strumenti) un medico

possa essere messo in condizioni di operare secondo l'approccio MePE. La questione è evidentemente importante per evitare che la proposta di praticare una MePE non rimanga confinata ad una posizione di principio, difficilmente traducibile in comportamenti clinici. Sotto questo profilo non è evidentemente immaginabile, a breve termine, che ogni singolo medico possa autonomamente accedere alle fonti scientifiche di riferimento per poi applicare alle informazioni trovate quei processi complessi di revisione critica che lo conducano alle scelte da operare per trattare i propri pazienti. D'altra parte i farmaci – caso pressoché unico nel panorama della sanità – sono sottoposti a processi di valutazione molto articolati prima della loro immissione in commercio e ancora di più successivamente. Questi processi vanno peraltro accuratamente diffusi e resi noti ai medici prescrittori.

Ciò significa che l'introduzione della MePE deve essere scomposta in tre momenti distinti:

- formazione di medici e professionisti in grado di analizzare criticamente le evidenze disponibili;
- messa a disposizione dei medici di revisioni sistematiche o di linee-guida affidabili e praticabili;
- attivazione di adeguati interventi di valutazione della qualità/appropriatezza degli interventi sanitari.

Gli attori coinvolti in queste tre fasi sono molteplici e molto diversi sia per competenze sia per ruoli istituzionali. Gli strumenti della farmacoepidemiologia nelle sue varie componenti (studi di efficacia, studi sui profili di rischio, studi descrittivi sull'uso dei farmaci e analisi sulla variabilità) possono essere uno strumento di ricerca e un supporto conoscitivo agli interventi di miglioramento della qualità dell'assistenza.

Bibliografia

1. Hampton JR. The end of clinical freedom. *Br Med J* 1983; 287: 1237-8.
2. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical Epidemiology. A basic science for clinical medicine*. Boston: Little, Brown and Co, 1991.
3. Tognoni G, Laporte JR. From clinical trials to drug utilization studies. In: Duker MNG, ed. *Drug utilization studies – Methods and uses*. WHO Regional Publications, European Series, N. 45, 1993.
4. Del Favero A. Ketorolac: le ragioni di una preoccupazione. *Informazioni sui Farmaci* 1993; 17: 81-4.

5. Shin JH, Haynes RB, Johnston ME. Effect of problem-based, self-directed undergraduate education on life-long learning. *Can Med Assoc J* 1993; 148: 969-76.
6. Smith R. What clinical information do doctors need? *Br Med J* 1996; 313: 1062-8.
7. Cochrane AL. Effectiveness and efficiency. Random reflections on health services. London: Nuffield Provincial Hospital Trust, 1982.