

Prescrizioni di eparina a basso peso molecolare nel territorio dell'ASP di Messina: uno studio di farmacoutilizzazione

Salvatore Coppolino^{*1}, Carmela Sgroi²

¹Farmacista, U.O.S. Farmacia P.O. "Barone I. Romeo", ASP Messina, ²Farmacista, Dipartimento del Farmaco, ASP Messina

ABSTRACT

Background. Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) rappresentano il risultato di ricerche condotte negli anni ottanta nel tentativo di migliorare le proprietà dell'eparina non frazionata. Oggi l'interesse clinico per questa classe di farmaci deriva dai vantaggi rispetto all'eparina standard: possibilità di un'unica somministrazione sottocutanea giornaliera, maggiore efficacia clinica, minore frequenza di complicanze, mancata necessità di monitoraggio dell'attività mediante analisi di laboratorio, possibilità di impiego extra-ospedaliero. Secondo il rapporto dell'Assessorato alla Sanità della Regione Sicilia, "Monitoraggio delle eparine a basso peso molecolare", nel 2008 la provincia di Messina è stata tra le maggiori consumatrici in Sicilia ed in Italia di EBPM.

Obiettivi. Lo studio si è proposto di analizzare il pattern prescrittivo delle EBPM in ambito territoriale per ricavare informazioni utili a orientare i medici di medicina generale (MMG) secondo criteri di appropriatezza basati sulle migliori evidenze scientifiche.

Metodi. Dopo avere estrapolato dalla letteratura le migliori evidenze sull'efficacia e sicurezza delle EBPM per definire gli standard assistenziali, abbiamo analizzato il pattern prescrittivo delle EBPM nella provincia di Messina dal gennaio al dicembre 2009. Quindi, attraverso interviste non strutturate, abbiamo richiesto ai MMG in-

formazioni sui casi di iper-prescrizione rilevati.

Risultati. Sono stati registrati numerosi casi di iper-prescrizione di EBPM. Le giustificazioni addotte dai MMG non sono state spesso suffragate da evidenze scientifiche e hanno messo in luce l'incondizionata adesione ad un "suggerimento terapeutico" di un medico specialista. L'attività di verifica e di audit, ha determinato negli anni successivi, una riduzione dei consumi di EBPM e della spesa sostenuta dal Servizio Sanitario Nazionale.

Conclusioni. La stretta correlazione tra consumo territoriale di EBPM e prescrizione ospedaliera rende necessarie iniziative che coinvolgano anche i medici specialisti ospedalieri. In ogni caso, le resistenze culturali ad aderire alle indicazioni delle schede tecniche e alle raccomandazioni delle linee-guida rappresentano ancora un considerevole ostacolo.

Citazione. Coppolino S, Sgroi C. Prescrizioni di eparina a basso peso molecolare nel territorio dell'ASP di Messina: uno studio di farmacoutilizzazione Evidence 2012;4(3): e1000011.

Ricevuto 23 gennaio 2012 | **Accettato** 10 marzo 2012 | **Pubblicato** 23 luglio 2012

Copyright. 2012 Coppolino et al. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Conflitti d'interesse. Nessuno dichiarato.

Provenienza. Non commissionato; sottoposto a peer-review.

* E-mail: sacoppolin@yahoo.it

BACKGROUND

Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) rappresentano il risultato di ricerche condotte negli anni ottanta nel tentativo di migliorare le proprietà dell'eparina non frazionata¹⁻⁴. Oggi l'interesse clinico per questa classe di farmaci deriva dai vantaggi rispetto all'eparina standard: possibilità di un'unica somministrazione sottocutanea giornaliera, maggiore efficacia clinica, minore frequenza di complicanze, mancata necessità di monitoraggio dell'attività mediante analisi di laboratorio, possibilità di impiego extra-ospedaliero⁵. Le EBPM hanno varie indicazioni: oltre alla profilassi e terapia del tromboembolismo venoso, è registrato il loro impiego nella sindrome coronarica acuta e in emodialisi.

In Italia, all'avvio del presente studio, erano disponibili 6 EBPM: bemiparina, dalteparina, fraxiparina, nadroparina, parnaparina e reviparina, commercializzate da 6 ditte con 10 marchi e 45 confezioni.

Secondo il rapporto "Monitoraggio delle eparine a basso peso molecolare"⁶, pubblicato dall'Assessorato alla Sanità della Regione Sicilia, nel 2008 le EBPM hanno inciso per il 30,97% sul totale della spesa farmaceutica regionale convenzionata con un valore di DDD/1000 abitanti doppio rispetto a quello nazionale. Nell'ambito regionale, inoltre, la provincia di Messina è risultata essere tra le maggiori consumatrici di tale classe di farmaci.

OBIETTIVI

Questo studio analizza il pattern prescrittivo delle EBPM nella provincia di Messina per ricavare informazioni utili a orientare i medici di medicina generale (MMG) verso criteri di appropriatezza prescrittiva, in termini sia di aderenza alle raccomandazioni delle linee-guida e alle indicazioni riportate nelle schede tecniche, sia di durata della terapia, non solo per una migliore allocazione delle risorse economiche, ma anche per ridurre i possibili effetti collaterali, quali la trombocitopenia.

METODI

Lo studio si è sviluppato in 3 fasi, di cui si riportano le metodologie utilizzate.

1. Raccolta delle informazioni sulle EBPM e sul loro impiego clinico. Sono stati consultati i database *Medline*, *Micromedex*, e il *Cochrane Database of Systematic Review*, utilizzando le seguenti parole chiave: LMWH, *low molecular weight heparin*, *meta-analysis*, *metanalysis*, *review*, *guideline*, identificando tutte le review e le linee guida pubblicate dal 1990 al 2008 e considerando rilevanti solo quelle che valutavano outcome di provata rilevanza clinica da trial randomizzati. Per quanto attiene le linee-guida, dopo la ricerca si è ritenuto opportuno utilizzare quale riferimento quelle dell'*American College of Chest Physicians*⁷ che, con notevole rigore metodologico, definiscono l'entità del rischio tromboembolico tenendo

conto dell'età e dei principali fattori di rischio. L'attività di raccolta delle informazioni ha incluso anche l'analisi delle schede tecniche di tutti i principi attivi disponibili in commercio in Italia.

2. Analisi del pattern prescrittivo. È stato condotto uno studio di farmacoutilizzazione nel periodo gennaio-dicembre 2009 utilizzando come fonte dei dati il portale *Farmanalisi.it* (Tecnosoft s.r.l.), in uso presso il Dipartimento del Farmaco. Nel corso dei mesi, il portale ha reso fruibili i dati relativi alle prescrizioni farmaceutiche delle EBPM nel territorio dell'ASP di Messina. La scansione delle ricette SSN spedite e l'importazione di tutte le informazioni in esse contenute (codice fiscale del paziente, specialità prescritta, numero di confezioni dispensate, medico prescrittore) ha garantito l'integrità e la completezza delle informazioni raccolte, accessibili solo agli utenti autorizzati. Tutti i dati raccolti sono stati quindi esportati su fogli elettronici e analizzati.

3. Divulgazione dei dati. Identificati i pazienti con un consumo annuo di EBPM superiore rispetto ai valori indicati nelle schede tecniche e/o nelle linee-guida, si è provveduto sia a diffondere a tutti i MMG la reportistica con i dati aggregati, sia a convocazione i professionisti iper-prescrittori per conoscere quali motivazioni cliniche potevano giustificare un numero di prescrizioni così elevate.

RISULTATI

Dall'analisi della letteratura è emersa l'equivalenza di alcune EBPM, mentre sussiste nelle schede tecniche una grande variabilità per le indicazioni autorizzate. Per quanto attiene il pattern prescrittivo nel 2009 l'EBPM è stata prescritta a 85.632 soggetti, le cui caratteristiche demografiche sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1. Pazienti trattati con EBPM

Età	Maschi	Femmine
0-14	136	147
15-44	3.065	6.139
45-64	6.292	8.421
65-74	6.989	9.875
75-oltre	14.896	26.672
Totale	31.378	54.254

Rispetto alle potenziali inappropriatezze prescrittive sono stati identificati numerosi pazienti con un elevato consumo di EBPM. Tra i più significativi:

- 5 pazienti con > 500 fiale/anno di nadroparina (di cui uno con 702 fiale/anno);
- 2 pazienti con > di 400 fiale/anno di enoxaparina;
- 4 pazienti con > 300 fiale/anno di bemiparina;

- 4 pazienti con > 300 fiale/anno di reviparina (di cui uno con 600 fiale/anno);
- 10 pazienti con > 300 fiale/anno di parnaparina;
- 1 paziente con 302 fiale/anno di dalteparina.

Durante il periodo considerato non sono state segnalate reazioni avverse da EBPM.

DISCUSSIONE

L'analisi del pattern prescrittivo evidenzia una iper-prescrizione di EBPM: il 13,15% della popolazione della provincia di Messina (651.173 abitanti al 31/12/2008) risulta avere utilizzato questi farmaci. In particolare, il consumo risulta elevato nei soggetti di età superiore a 75 anni. Nella provincia di Messina questo dato potrebbe trovare una motivazione sia nell'indice di vecchiaia (150.8 vs 118.5 della Sicilia), sia nell'indice di invecchiamento (20.3 vs 18.3 della media regionale).

Per quanto attiene le prescrizioni potenzialmente inappropriate, molti dei MMG intervistati non hanno fornito giustificazioni supportate da evidenze scientifiche, dichiarando generalmente di avere seguito il "suggerimento terapeutico" di specialisti ospedalieri o privati e/o di non avere avuto modo di controllare quanto da loro precedentemente prescritto perché "il loro ambulatorio è sempre pieno di pazienti o perché "molte prescrizioni sono avvenute al domicilio del paziente senza l'utilizzo del computer". Gli stessi MMG, inoltre, hanno evidenziato che in molti casi hanno prescritto EBPM con terapie di durata più ridotta (es. 30 giorni), dietro suggerimento di

specialisti ospedalieri, in particolare ortopedici e medici di pronto soccorso. A tal proposito sono stati indicati casi in cui la terapia con EBPM è stata prescritta per timori medico-legali a pazienti di età inferiore a 30 anni, senza alcun fattore di rischio, deambulanti, con frattura dell'arto superiore o, semplicemente, di alcune dita della mano.

Le numerose strategie messe in atto (ulteriori incontri con tutti i MMG della provincia, invio mensile per e-mail a ciascun medico della reportistica relativa al proprio trend prescrittivo, comunicazioni sulle modalità prescrittive dei farmaci ad alto costo, diffusione di studi di farmacoutilizzazione) hanno determinato una riduzione del consumo di EBPM da 340 fiale/1000 abitanti nel 2009 a 323,5/1000 abitanti nel 2010. Dal punto di vista economico la spesa netta per 1000 abitanti si è ridotta da € 9.273,83 nel 2009 a € 6.811,21 nel 2010, prevedendo una ulteriore riduzione per il 2011. La Figura 1 riporta il numero e le variazioni percentuali (2009 vs 2010) delle confezioni di EBPM distribuite nella provincia di Messina.

CONCLUSIONI

Facendo riferimento alle linee-guida, per migliorare l'appropriatezza prescrittiva delle EBPM è indispensabile una corretta valutazione delle condizioni cliniche del paziente, oltre che dei possibili fattori di rischio. Pertanto, nell'ottica di una politica regionale che promuove l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci come strumento di tutela del cittadino, il nostro studio conferma la

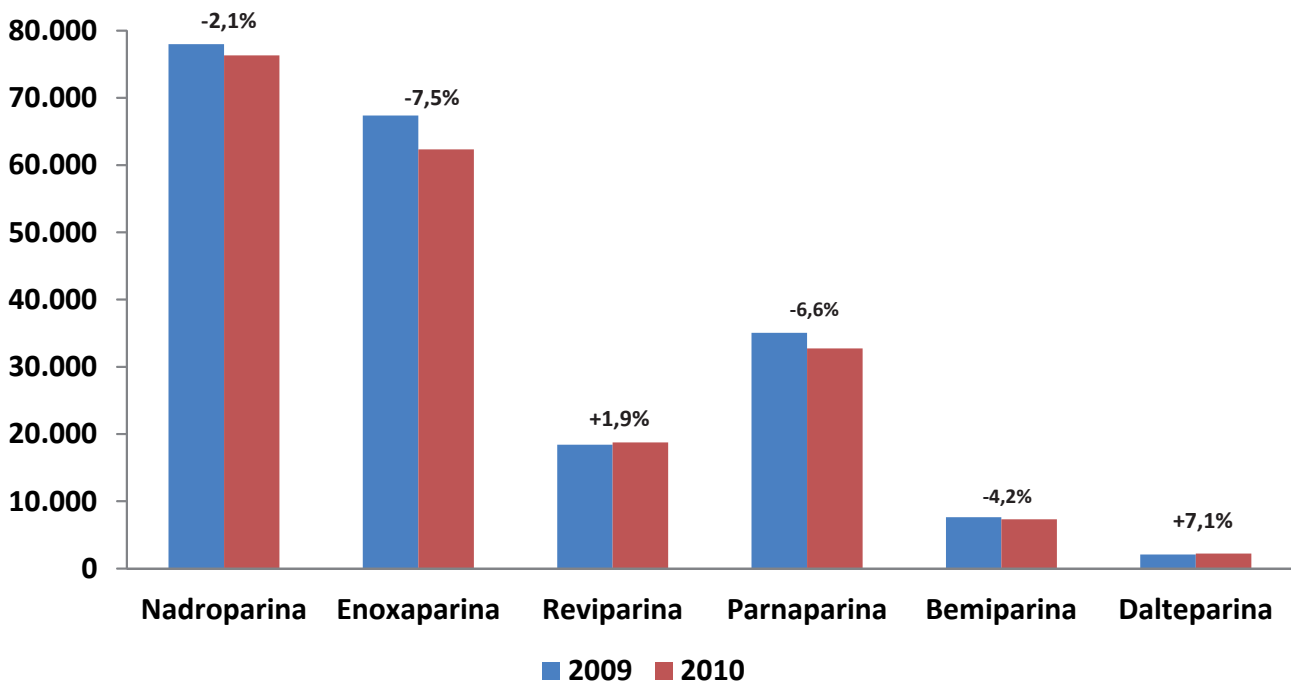


Figura 1. Confezioni di EBPM distribuite nel 2009 e nel 2010

necessità di incrementare la formazione indipendente dei MMG, per ridurre la variabilità delle pratiche prescrittive e migliorare l'appropriatezza d'uso delle EBPM. Inoltre, la stretta correlazione tra consumo territoriale e prescrizione ospedaliera di EBPM, evidenziata negli incontri con i MMG, fa sì che le strategie per migliorare l'appropriatezza prescrittiva e contenere la spesa farmaceutica devono prevedere un coinvolgimento dei medici specialisti ospedalieri. Infine, nonostante tutte le iniziative realizzate, le resistenze culturali ad aderire a quanto previsto dalle schede tecniche e raccomandato dalle linee guida rappresentano ancora un ostacolo rilevante.

CONTRIBUTO DEGLI AUTORI

Ideazione e disegno dello studio: Salvatore Coppolino, Carmela Sgroi

Acquisizione, analisi ed interpretazione dei dati: Salvatore Coppolino

Stesura dell'articolo: Salvatore Coppolino

Revisione critica di importanti contenuti intellettuali: Carmela Sgroi

Approvazione finale della versione da pubblicare: Carmela Sgroi

BIBLIOGRAFIA

1. Sache E, Maillard M, Bertrand H, Maman M, Kunz M, Choay J et al. Studies on highly active anticoagulant fraction of high molecular weight isolated from porcine sodium heparin. *Thromb Res* 1982;25:443-58.
2. Levine MN, Hirsh J. Clinical use of low molecular weight heparins and heparinoids. *Semin Thromb Hemostas* 1988;14:116-25.
3. Weitz J. Low-molecular-weight heparins. *New Eng J Med* 1997;337:668-98.
4. Kakkar AK. Low- and ultra-low-molecular heparins. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2004; 17:77-87.
5. Hunt D. Low-molecular-weight heparins in clinical practice. *South Med J* 1998;91:2-10.
6. Regione Sicilia Assessorato alla Sanità, Dipartimento regionale per la pianificazione strategica. Monitoraggio delle eparine a basso peso molecolare: dati di consumo e farmacovigilanza Italia e Sicilia. Anno 2008.
7. Hirsh J, Guayatt G, Albers GW, Harrington R, Schünemann HJ. American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines. (8th edition). *Chest* 2008;113 (suppl.6): 71S-109S.