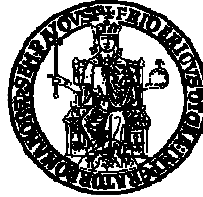


**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI
"FEDERICO II"**

FACOLTA' DI FARMACIA



DOTTORATO DI RICERCA

IN

SCIENZA DEL FARMACO

XX CICLO

**"Il ruolo del Medico di Medicina Generale
nel processo di *priority setting*"**

Tutor
Ch.mo
Prof. Ettore Novellino

Candidata
Dott. Simona Cammarota

Coordinatore
Ch.mo
Prof. Maria Valeria D'Auria

INDICE

<u>INDICE</u>	2
<u>INTRODUZIONE</u>	5
<u>1.1 IL PROCESSO DI PRIORITY SETTING</u>	6
<u>1.2 COME GESTIRE LE RISORSE</u>	9
<u>IL COSTO OPPORTUNITA'</u>	10
<u>MARGINE</u>	10
<u>EFFICIENZA</u>	11
<u>EQUITA'</u>	12
<u>FARMACOECONOMIA</u>	13
<u>2.1 ASPETTI GENERALI</u>	14
<u>2.2 PARAMETRI CHIAVE IN UNA VALUTAZIONE ECONOMICA</u>	14
<u>ALTERNATIVA</u>	14
<u>PROSPETTIVA</u>	15
<u>COSTI</u>	15
<u>EFFETTI</u>	16
<u>2.3 IDENTIFICAZIONE, MISURAZIONE E QUANTIFICAZIONE DI</u>	
<u>COSTI ED EFFETTI</u>	17
<u>ATTUALIZZAZIONE</u>	17
<u>TECNICHE DI ANALISI</u>	18
<u>ANALISI DI SENSIBILITA'</u>	19
<u>ESSERE MEDICO OGGI</u>	21
<u>3.1 IL RUOLO DEL MEDICO</u>	22
<u>IL RAPPORTO DI AGENZIA IN SANITA'</u>	22
<u>IL RAPPORTO MEDICO-SSN</u>	25
<u>IL RAPPORTO MEDICO-PAZIENTE</u>	26
<u>3.2 MEDICO ED ECONOMIA</u>	28
<u>3.3 CONOSCERE L'EVIDENCE BASED MEDICINE (EBM)</u>	30
<u>3.4 LINEE-GUIDA</u>	33
<u>COME ELABORARE LE LINEE-GUIDA</u>	36
<u>3.5 LA SPERIMENTAZIONE CLINICA IN MEDICINA GENERALE</u> ..	37

<u>DAGLI RCT ALLA PRATICA CLINICA</u>	39
<u>OBIETTIVO DELLA TESI</u>	42
<u>4.1 OBIETTIVO DELLA TESI</u>	43
<u>RISULTATI</u>	45
<u>PARTE A: STUDIO DI.RE.CA</u>	45
<u>5.1 (A) RATIONALE</u>	46
<u>LA MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO</u>	46
<u>LA DISPEPSIA</u>	49
<u>CONSIDERAZIONI ECONOMICHE</u>	50
<u>5.2 (A) OBIETTIVO DELLO STUDIO</u>	51
<u>5.3 (A) METODI</u>	52
<u>DISEGNO DELLO STUDIO</u>	52
<u>IDENTIFICAZIONE DELLE COVARIATE</u>	56
<u>IDENTIFICAZIONE, STIMA E VALUTAZIONE DEI COSTI</u>	56
<u>ANALISI STATISTICA</u>	56
<u>ALLEGATI</u>	60
<u>5.4 (A) PRIMA FASE</u>	77
<u>MEDICI PARTECIPANTI ALLO STUDIO</u>	77
<u>OPINIONI DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE</u>	78
<u>5.5 (A) SECONDA FASE</u>	82
<u>COMPORAMENTI REALI</u>	82
<u>DESCRIZIONE DEL CAMPIONE</u>	82
<u>ANALISI DEI COSTI</u>	86
<u>5.6 (A) TERZA FASE</u>	90
<u>FOLLOW-UP</u>	90
<u>5.7 (A) CONCLUSIONI</u>	91
<u>PARTE B: ASPETTI EPIDEMIOLOGICI ED ECONOMICI DEL DIABETE IN CAMPANIA</u>	93
<u>5.1 (B) RATIONALE</u>	94
<u>5.2 (B) OBIETTIVO DELLO STUDIO</u>	96

<u>5.3 (B) METODI</u>	96
<u>DISEGNO DELLO STUDIO</u>	96
<u>MISURE DI SPESA E DI CONSUMO</u>	98
<u>5.4 (B) DESCRIZIONE DEL CAMPIONE E STIME DI PREVALENZA</u> ..	100
.....	
<u>5.5 (B) ANALISI DELLA TERAPIA ANTIDIABETICA</u>	102
<u>5.5 (B) ANALISI "CASO-CONTROLLO" DELLE TERAPIE</u>	
<u>CONCOMITANTI</u>	104
<u>5.7 (B) CONCLUSIONI</u>	109
<u>PARTE C: PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE</u>	111
<u>5.1 (C) RATIONALE</u>	112
<u>EPIDEMIOLOGIA DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI (MCV)</u>	112
<u>IMPATTO ECONOMICO DELLE MCV</u>	113
<u>E' COSTO-EFFICACE TRATTARE LE MCV?</u>	115
<u>5.2 (C) OBIETTIVO DELLO STUDIO</u>	116
<u>5.3 (C) METODI</u>	116
<u>FONTE DEI DATI</u>	116
<u>TRATTAMENTI CONCOMITANTI</u>	117
<u>INDICATORI DI APPROPRIATEZZA</u>	118
<u>5.4 (C) DESCRIZIONE DEL CAMPIONE</u>	120
<u>5.5 (C) ANALISI DEI TRATTAMENTI CONCOMITANTI</u>	121
<u>5.6 (C) ANALISI DELL'ADERENZA ALLA TERAPIA CON STATINE</u> ...	123
.....	
<u>5.7 (C) CONCLUSIONI</u>	124
<u>DISCUSSIONE</u>	126
<u>6.1 DISCUSSIONE</u>	127
<u>6.2 PROSPETTIVE FUTURE</u>	128
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	130

Capitolo 1

INTRODUZIONE

1.1 IL PROCESSO DI PRIORITY SETTING

A livello mondiale esiste un dilemma comune a tutti i sistemi sanitari indipendente dalla loro organizzazione: poiché le risorse sono limitate come soddisfare il bisogno di salute della popolazione?

Un dato di fatto è che in sanità le richieste di assistenza sono e saranno sempre superiori alle risorse disponibili. Il bene-salute, infatti, oggi è molto più richiesto che in passato per diversi motivi:

- 1) una maggiore educazione sanitaria che fa prendere atto di bisogni prima non avvertiti elevando la domanda da parte della collettività, a volte anche immotivata;
- 2) la pressante azione mediatica attraverso la quale il cittadino riceve informazioni riguardo le nuove tecnologie di diagnosi e cura;
- 3) il ruolo assunto dalla medicina preventiva che se da un lato nel lungo tempo consente un risparmio in costi assistenziali, in prima istanza comporta un grande impegno di risorse.

In pratica oggi, anche in virtù di tutta l'attenzione positiva rivolta nei confronti della qualità della vita, non ci si accontenta più di una salute "minimale" ma si vuole una "piena salute". Conseguenza di una domanda di salute crescente: maggiore richiesta di interventi sanitari = maggiore costi per soddisfare tali richieste. Dato che le risorse sono limitate, è, dunque, indispensabile compiere delle scelte stabilendo quali servizi finanziare e quali non finanziare.

Nel cercare di mettere in relazione "salute" ed "economia" è importante sottolineare due aspetti:

- 1) la salute è il bene più prezioso a disposizione di ciascuno e deve essere fatto tutto il possibile per mantenere o accrescere un certo stato di salute;
- 2) i servizi sanitari sono costretti ad affrontare un problema di risorse limitate: se i costi continuassero a crescere al tasso attuale, allora la salute non sarebbe più un bene a disposizione di tutti.

Nei paesi anglosassoni, in cui la branca dell'economia sanitaria è nata e si è sviluppata, esiste una distinzione terminologica, adottata anche nel titolo di molti manuali, tra "economia della salute" (*economics of health*) ed "economia dei servizi sanitari" (*economics of health care*). Infatti, esistono molti problemi connessi alla salute che non hanno nulla a che vedere con i servizi sanitari ma che riguardano piuttosto lo stato di salute di ciascun individuo, i comportamenti che possono accrescere e ridurre la sua domanda di salute, l'influenza delle variazioni di reddito o dei prezzi relativi dei beni che costituiscono l'insieme di scelta disponibile. Nel momento in cui lo stato di salute di un individuo

lo induce a domandare servizi sanitari si crea il legame tra economia della salute ed economia dei servizi sanitari, la quale si propone di:

- capire cosa determina la quantità e la qualità dei servizi sanitari prodotti in una società (aspetto positivo);
- individuare i meccanismi di produzione di quei servizi e di distribuzione tra gli utenti che sono economicamente più appropriati in presenza di risorse scarse (aspetto normativo).

Il mercato ideale, definito dagli economisti di "*concorrenza perfetta*"- in cui il prezzo di un bene rappresenta un indicatore per stabilirne il valore e il relativo utilizzo da parte delle persone- riesce ad ottenere dalle risorse disponibili la massima quantità di beni e servizi utili per la soddisfazione dei bisogni della collettività.

La realizzazione in campo sanitario di un sistema economico perfettamente concorrenziale consentirebbe di ottenere una allocazione ottimale delle scarse risorse disponibili. Purtroppo il mercato sanitario è caratterizzato da varie situazioni di malfunzionamento che lo allontanano molto dal modello ideale della concorrenza perfetta.

Le principali differenze tra il mercato di concorrenza perfetta e quello sanitario sono di seguito riportate (Tabella 1) :

1. mentre i mercati di concorrenza perfetta richiedono la presenza di *molti produttori*, nel settore sanitario vi sono un numero limitato di strutture che operano sul territorio (si pensi al numero di ospedali);
2. la concorrenza perfetta richiede che il bene scambiato sia *omogeneo*, mentre nel settore sanitario le prestazioni sono estremamente eterogenee;
3. nei mercati perfettamente concorrenziali i consumatori sono *perfettamente informati* sui prezzi e sulla qualità dei beni acquistati o venduti; nel settore sanitario il consumatore dispone di un numero limitato di informazioni in quanto non è in grado di riconoscere la patologia, di scegliere i trattamenti più appropriati, di valutare la congruità dei prezzi di mercato rispetto alla qualità della prestazione offerta, di prevedere gli esiti del trattamento effettuato;
4. mentre il mercato di concorrenza perfetta prevede che il consumatore paghi *direttamente* un prezzo per il bene scambiato; in campo sanitario l'utente raramente affronta direttamente i costi, bensì ricorre ad un terzo pagante (Sistema Sanitario Nazionale e/o assicurazione privata)

tendendo così a consumare più risorse per l'assistenza di quanto ne avrebbe realmente bisogno solo perché ritiene di averne diritto gratuitamente (fenomeno di *rischio morale*);

5. la concorrenza perfetta richiede *l'assenza di esternalità*. Una esternalità si verifica ogniqualvolta la produzione o il consumo di un bene da parte di un individuo produce effetti esterni (positivi o negativi) su un altro individuo, senza che quest'ultimo paghi o riceva una compensazione per tali effetti. In presenza di esternalità, l'allocazione delle risorse può non essere efficiente. Nel settore sanitario vi sono diversi esempi di esternalità: quello più classico è la vaccinazione. Chi si vaccina riceve un beneficio personale (minore probabilità di contrarre la malattia), ma produce un effetto esterno (minore probabilità di trasmettere la malattia attraverso il contagio).

Il settore sanitario costituisce, dunque, uno dei tipici casi di fallimento del mercato, in quanto, non vi sono le condizioni tali da poter distribuire le risorse in maniera efficiente.

Tabella 1. Confronto tra il mercato di concorrenza perfetta e il mercato sanitario

MERCATO PERFETTAMENTE CONCORRENZIALE	MERCATO SANITARIO
Numerosi produttori e consumatori	Numero limitato di strutture
Prodotto omogeneo	Prestazioni estremamente eterogenee
Assenza di barriere	Barriere all'ingresso
Informazione perfetta	Informazione imperfetta
Assenza di esternalità	Presenza di esternalità

Dopo aver individuato alcune delle caratteristiche principali del mercato dei servizi sanitari, dorremmo chiederci se l'intervento pubblico che spesso finisce con l'assumere il ruolo di produttore di servizi sanitari sia l'unico modo di garantire un utilizzo più efficiente delle risorse, oppure, se non siano invece sufficienti interventi di regolamentazione dell'attività svolta dalle forze di mercato.

In diversi Paesi, incluso l'Italia, il sistema sanitario affida ai decisori locali (*decisor makers*) il delicato e difficile compito di stabilire le priorità (*priority setting*) per poter allocare nel miglior modo possibile le risorse disponibili (razionalizzazione delle risorse).

L'economia, definita *la scienza della scelta*, può di certo aiutare i *decisor makers* nel processo di programmazione sanitaria attraverso l'applicazione di due concetti economici chiave, di cui parleremo ampiamente in seguito: costo-opportunità e margine.

Quale ruolo i medici potrebbero svolgere specificamente nell'attività di *priority setting*?

Come, e in che misura, è possibile coinvolgere i clinici nel *management* delle organizzazioni sanitarie? Che cosa viene effettivamente richiesto ai clinici nel ruolo di manager? In che modo è possibile superare le attitudini negative dei clinici verso la carriera manageriale, e i difficili rapporti tra questi e i *manager* delle organizzazioni? In che modo è possibile agevolare la diffusione di una cultura manageriale all'interno delle strutture sanitarie? Quali sarebbero, infine, i vantaggi di una maggiore diffusione del *medical management* nelle organizzazioni sanitarie italiane?

Nella presente tesi cercheremo di evidenziare come il coinvolgimento diretto dei clinici (specialisti e/o medici di medicina generale) è importante nel processo di programmazione ed elaborazione dei budget, anche se possono manifestarsi tensioni con i decisori locali. Proprio perché i medici in genere hanno una più profonda conoscenza delle esigenze sia dell'assistito sia delle problematiche legate alle strutture erogatrici, la loro opinione in qualità di esperti dovrebbe essere inserita nelle attività di *priority setting*. Da una parte attraverso una critica e attenta rivisitazione della letteratura scientifica, dall'altra tramite la loro esperienza professionale, essi potrebbero essere in grado di fornire evidenze atte a supportare l'erogazione di specifici servizi e di introdurre nuovi approcci atti a risparmiare le risorse e/o a migliorare gli *outcome* sanitari.

1.2 COME GESTIRE LE RISORSE?

In realtà bisognerebbe domandarsi: sono necessarie più risorse o ne è richiesta una migliore gestione?

In altre parole, anche se il decisore auspica sempre ad ottenere nuove risorse, si devono assumere ad un certo punto delle decisioni su come spendere quelle già presenti. Ma come si possono prendere delle decisioni su come spendere?

La risposta economica a questa domanda si basa sul concetto di costo-opportunità e analisi marginale.

IL COSTO-OPPORTUNITÀ

Il concetto economico di costo-opportunità nasce proprio dalla consapevolezza che le risorse sono limitate e come tali richiedono che vengano fatte delle scelte; scegliendo una opzione si rinuncia contestualmente al beneficio associato all'alternativa sacrificata. I benefici perduti associati alle opportunità cui si rinuncia sono i costi-opportunità. Ad esempio, l'apertura di un nuovo day hospital oncologico rappresenta anche un'opportunità perduta di potenziare un servizio di assistenza agli anziani, oppure di avviare una campagna vaccinale, ecc (quando ci sono risorse sufficienti per una sola delle iniziative).

Una finalità importante che si potrebbe conseguire attraverso l'applicazione del *priority setting* è la massimizzazione dei benefici e, viceversa, la minimizzazione dei costi-opportunità. E' implicito che per applicare in modo corretto questo concetto è importante che il decisore conosca sia le risorse da utilizzare sia i benefici associati alle diverse alternative. Pertanto è necessario che venga eseguita una corretta misurazione dei costi e benefici associati all'intervento sanitario.

IL MARGINE

In campo sanitario è diffusa una "cattiva abitudine": considerare il costo totale dell'intervento sanitario, ossia i costi associati al conseguimento di una specifica attività assistenziale. Tuttavia nel processo decisionale non sono i costi totali che dovrebbero essere considerati o almeno non solo, bensì i costi marginali.

Il concetto di margine è molto importante nelle decisioni relative l'assistenza sanitaria.

Il *margin* consente al decisore di non calcolare su base continua i costi e i benefici di tutte le opzioni sanitarie nuove e di quelle esistenti. Il margine ha a che fare con il beneficio guadagnato o perduto aggiungendo o sottraendo la successiva unità di risorse per un dato programma. In ambito sanitario questo significa che se si rendesse disponibile un euro addizionale, questo dovrebbe essere investito idealmente nell'area in cui si guadagnerà il massimo beneficio. Viceversa, se in una data situazione il *budget* viene a ridursi di un euro, questo dovrebbe essere prelevato teoricamente dall'area dove comporterà la perdita del minimo beneficio.

L'importanza del margine scaturisce dal fatto che riguarda la possibilità di modificare le situazioni in modo da migliorarle. Aumentare i benefici ottenibili da risorse limitate è ciò che significa essere efficienti o più efficienti. Ad esempio, uno studio effettuato da Neuhauser nel 1975 mostrò che ripetendo per 5 volte consecutive il test di screening per il cancro del colon in soggetti appartenenti ad una stessa popolazione, il costo medio di ogni caso identificato ammontava intorno a 2500 dollari. Invece il costo marginale per ogni caso in più applicando il sesto test di screening superava i 47.000.000 di dollari!

Il "sesto test del sangue occulto" è diventato il paradigma dell'importanza del costo marginale. Il significato dell'analisi marginale è che essa identifica, attraverso una valutazione comparativa di costi e benefici associati ad una espansione di un programma di intervento, il limite al di là del quale il beneficio unitario che si ricava (nel caso specifico l'identificazione di un solo, ulteriore caso di cancro del colon) è sproporzionato rispetto al costo supplementare che comporta. Diventa socialmente più conveniente, con lo stesso investimento, ampliare i margini di un programma alternativo che a parità di risorse consumate (47.000.000 \$), produca "guadagni in salute" più elevati.

EFFICIENZA

Due sono i principali obiettivi dell'assistenza sanitaria: avere un sistema efficiente ed avere un sistema equo.

Purtroppo a volte efficienza ed equità sono in conflitto tra loro.

L'efficienza può essere definita come la massimizzazione del benessere al minimo costo per la società. L'efficacia misura la capacità di trasformare le risorse in risultati; l'efficienza è il rapporto tra le risorse indispensabili ad ottenere l'effetto voluto e quelle effettivamente impiegate. Quanto più il rapporto scende al disotto di 1, tanto minore è l'efficienza dell'intervento. In realtà l'efficienza è in stretta relazione con il concetto di costo-opportunità. Lo scopo dell'assistenza sanitaria dovrebbe essere quello di massimizzare i benefici con le risorse disponibili. Più la società si avvicina a questo obiettivo, più efficiente sarà il sistema sanitario.

Esistono due tipi di efficienza: *l'efficienza allocativa* e *l'efficienza tecnica*. La prima si raggiunge quando non è possibile riorganizzare la produzione in modo tale da migliorare le condizioni di vita di qualcuno senza peggiorare quelle di un altro. In altre parole un gruppo di pazienti trarrà beneficio a

spese di un altro. Nel *priority setting* tra programmi, un obiettivo è giungere a un mix di servizi che massimizzi il beneficio per le risorse disponibili. Più il sistema si avvicina a questo obiettivo e maggiore sarà la sua efficienza allocativa.

Il secondo tipo di efficienza pone una domanda: quale è il modo al minimo costo in cui si può raggiungere un obiettivo? Se due trattamenti fornissero lo stesso beneficio, l'opzione con la maggiore efficienza tecnica sarebbe il trattamento meno costoso: oppure il miglioramento dell'efficienza tecnica si verifica quando a parità di *input* (risorse) si aumenta l'*output* (il beneficio sanitario).

EQUITÀ

Data la scarsità delle risorse, la distribuzione di quelle disponibili non solo dovrebbe seguire un pattern che produca il massimo beneficio complessivo, ma dovrebbe essere anche equa.

Per equità in sanità si può intendere:

- uguale salute
- uguale accesso ai servizi sanitari
- uguale accesso a parità di bisogni
- uguale utilizzazione dei servizi sanitari
- uguale utilizzazione a parità di bisogni

Il concetto di equità, specie in sanità, si presta a svariate interpretazioni a seconda si consideri la salute, come bene di cui tutti dovrebbero godere in uguale misura, in tal caso sarebbe necessario prevedere criteri allocativi delle risorse sanitarie in modo da compensare eventuali differenze nei livelli di rischio individuali (siano esse genetiche, legate agli stili di vita, all'attività lavorativa); l'obiettivo potrebbe essere la parità di utilizzo del bene sanità, partendo da un eguale bisogno ci si troverà di fronte all'ostacolo dato dalla definizione di quest'ultimo, il quale per quanto si cerca di inquadralo applicando criteri oggettivi, è comunque influenzato da una variabile altamente soggettiva, in tal caso si rischia di trattare con la stessa intensità due soggetti affetti da patologie di diversa rilevanza; si può, infine, considerare l'eguaglianza di accesso, sempre a parità di bisogno, esempio tipico è il problema relativo alla dislocazione territoriale delle apparecchiature, in tal caso si verificherà una situazione in cui utenti diversi a parità di patologia e di bisogno soggettivo.

Capitolo 2
Farmacoeconomia

2.1 ASPETTI GENERALI

L'esigenza di contenere i costi dei sistemi sanitari porta a definire delle priorità nei possibili interventi non solamente in termini di efficacia clinica, ma anche in funzione di analisi economiche che valutino i costi sostenuti, al fine di allocare meglio le risorse scarse tra i possibili usi alternativi. In questo contesto si è affermata la farmacoeconomia, una nuova disciplina che insieme all'economia sanitaria, offre utili strumenti per una corretta programmazione degli interventi.

La farmacoeconomia può essere definita come la ricerca che identifica, misura e confronta i costi (ad esempio le risorse impiegate) ed i risultati dovuti ai farmaci e alle procedure terapeutiche.

E' doveroso dall'inizio sottolineare che il *costo* assolutamente non vuole sostituirsi, ma solo affiancarsi, ai criteri di *efficacia, sicurezza e tollerabilità* del farmaco. Sotto l'aspetto metodologico, la valutazione economica si propone di essere un ausilio (e non la decisione) per l'assunzione di decisioni riguardanti l'utilizzazione di risorse, sia in considerazione di possibili usi alternativi, sia in considerazione del principio di scarsità delle risorse. La possibilità di confrontare, infatti, i diversi trattamenti alternativi per individuare quello che presenta il miglior rapporto beneficio/costo, costituisce non solo una grande opportunità per razionalizzare l'impiego delle risorse, ma anche un dovere etico-sociale. Infatti, anche sotto il profilo etico, il medico, ad esempio, che induce un consumo di risorse per curare il proprio paziente, dovrebbe considerare che le sue scelte sottraggono beneficio ad altri.

Una valutazione economica può essere definita come "*l'analisi comparativa dei corsi di azione alternativi in termini sia di costi sia di conseguenze*" ^[1]. Il concetto basilare è quello di "costo-opportunità", ossia il beneficio cui abbiamo rinunciato usando quelle stesse risorse nel loro migliore impiego alternativo. Come detto in precedenza, bisogna sempre considerare che destinare una risorsa a uno specifico uso significa sottrarla a qualunque altro impiego alternativo. Dunque avremo un uso efficiente delle risorse quando saremo riusciti a massimizzare i benefici, minimizzando i costi.

2.2 PARAMETRI CHIAVE IN UNA VALUTAZIONE ECONOMICA

ALTERNATIVA

Un fattore molto importante nel condurre uno studio di farmacoeconomia è rappresentato dalla scelta delle alternative terapeutiche da paragonare.

Gli studi, infatti, non vengono condotti su un solo intervento, ma su più trattamenti "omogenei". L'obiettivo di razionalizzare l'uso delle risorse richiede che i costi e gli effetti di un programma vengano paragonati con i costi e gli effetti di programmi dello stesso genere, al fine di verificare quale sia il più efficiente sotto il profilo economico. Va ricordato che, perché si tratti di una valutazione farmacoeconomica, almeno una delle alternative deve essere farmacologica. Le terapie con cui il trattamento farmacologico viene confrontato possono essere anch'esse farmacologiche, oppure non farmacologiche, ma si può confrontare tale trattamento anche con l'alternativa "nessun intervento". La complessità dell'analisi aumenta man mano che si passa dalle alternative farmacologiche, a quelle non farmacologiche, al "nessun intervento", in quanto l'omogeneità tra le alternative stesse tende a diminuire. Valutare la terapia, ad esempio, con un farmaco anti-H2 rispetto a quella con un altro farmaco anti-H2 (Cimetidina versus Ranitidina) può risultare abbastanza semplice, mentre molto più complesso risulterà il confronto terapia con cimetidina e intervento di gastrectomia, poiché sarà necessario considerare i costi di tutti gli aspetti e procedure relativi all'intervento chirurgico.

PROSPETTIVA

Nell'ambito di un'analisi è importante la prospettiva adottata. Una valutazione farmacoeconomica può essere condotta da diversi punti di vista, il più ampio dei quali è la società nel suo complesso. Esso è così vasto da comprendere tutti i possibili costi ed effetti e quindi è estremamente complesso, anche alla luce del fatto che difficilmente la società prende direttamente decisioni sull'allocazione delle risorse. La maggior parte delle valutazioni farmacoeconomiche vengono, invece, eseguite dal punto di vista del terzo pagante, vale a dire dell'ente che copre la spesa sanitaria (Servizio Sanitario Nazionale, in Italia); questo perché se la finalità dello studio deve essere quella di aiutare la decisione di allocare le risorse ad un intervento piuttosto che ad un altro, il punto di vista "naturale" dell'analisi deve essere quello di chi prende tale decisione.

COSTI

Un problema fondamentale delle analisi economiche degli interventi farmacologici consiste nella corretta quantificazione dei costi, che dipende dalla prospettiva ed alternative scelte per lo studio. I costi possono essere suddivisi in: diretti, sanitari e non sanitari, indiretti ed intangibili.

I *costi diretti sanitari* comprendono i costi dei test diagnostici, dei farmaci, delle forniture, del personale sanitario e delle attrezzature sanitarie; i *costi diretti non sanitari* si riferiscono, invece, direttamente all'intervento sanitario ma non sono di carattere sanitario (ad esempio i costi di trasporto del paziente).

Per *costi indiretti* si intendono generalmente i costi derivanti dalla perdita di produttività da parte del paziente provocata dalla patologia e/o dall'intervento in esame (assenza dal lavoro temporanea o permanente).

I *costi intangibili*, infine, riguardano tutti gli svantaggi causati dalla malattia ma che non possono essere misurati direttamente in termini quantitativi assoluti (dolore, depressione minore qualità di vita). Questi richiedono per la misurazione l'adozione di tecniche specifiche e di strumenti ad hoc.

EFFETTI

Gli effetti di un trattamento farmacologico rispecchiano la stessa suddivisione adottata per i costi (diretti, indiretti e intangibili).

Gli *effetti diretti* sono quelli attribuibili alle pratiche diagnostiche, terapeutiche e riabilitative connesse all'intervento in analisi o alle complicità della patologia d'interesse. Possono essere variazioni di parametri clinici oggettivi come, ad esempio, il livello di colesterolo nel plasma o la pressione arteriosa, ma anche risultati derivanti dalla diminuzione della probabilità di determinati eventi indesiderati, quali il rischio di infarto o di altri accidenti cerebrovascolari, oppure conseguenze cosiddette finali, quali la mortalità o l'aspettativa di vita in anni.

Per *effetti indiretti* si intendono generalmente gli effetti derivanti dalla perdita di produttività causata dalla patologia e/o dall'intervento in esame.

Effetti intangibili sono tutti quelli provocati nell'individuo dal fatto di trovarsi in uno stato di non perfetta salute, che non hanno carattere tangibile e non possono essere, pertanto, misurati direttamente ma incidono sulla qualità di vita del paziente (ansia, stress, dolore, etc.).

2.3 IDENTIFICAZIONE, MISURAZIONE E QUANTIFICAZIONE DI COSTI ED EFFETTI

Costi ed effetti dei programmi farmacologici devono essere identificati, misurati e quantificati economicamente. Esistono diversi metodi per rilevare e stimare gli effetti e i costi: panel di esperti, trial clinico, studio naturalistico.

La *quantificazione monetaria* riguarda in generale tutti i costi, mentre gli effetti vengono tradotti in unità monetarie nella sola analisi di costo beneficio, descritta in seguito. In generale i valori monetari utilizzati per la quantificazione economica devono essere coerenti con la prospettiva di analisi. Come è facile intuire, la quantificazione diviene più complessa man mano che si passa dalla categoria dei costi diretti a quella dei costi intangibili.

ATTUALIZZAZIONE

La realizzazione di un programma sanitario rappresenta un investimento che comporta costi e benefici distribuiti nel tempo. In una valutazione economica corretta, tali elementi devono essere ponderati (attualizzati) per esprimere valori comparabili. Ad esempio, 1000 Euro di oggi sono diversi da 1000 Euro fra due anni e questo perché, per fare un'ipotesi, i 1000 Euro potrebbero essere investiti in Buoni Ordinari del Tesoro con un rendimento di alcuni punti percentuali, ma anche a causa dell'inflazione che riduce il potere di acquisto dei 1000 Euro nel tempo. La necessaria ponderazione richiede di convertire l'ammontare dei costi e dei benefici nel loro valore attuale, con il ricorso ad un tasso di sconto, utilizzando la seguente formula:

$$\text{Valore attuale} = (\text{Costo o beneficio}) / (1 + i)^t$$

Il valore attuale deve essere calcolato per ogni singolo costo o beneficio, considerando un tasso di sconto (i) ed un tempo (t) espresso in anni. Il tasso di sconto rappresenta un tasso di rendimento per investimenti simili, anche in termini di rischio, preso dal mercato dei capitali. Il valore attuale dei costi sarà dato dalla somma dei valori attuali di tutti i costi, mentre il valore attuale dei benefici sarà dato dalla somma dei valori attuali di tutti i benefici.

TECNICHE DI ANALISI

Esistono essenzialmente quattro tipologie di tecniche, mostrate in Tabella 2, mediante le quali gli studi vengono eseguite [Drummond MF et al , 1997; Gold MR et al,1996]:

1. Analisi di minimizzazione dei costi o CMA (Cost Minimization Analysis): si applica per determinare il trattamento più economico nell'ambito di alternative con efficacia e finalità terapeutiche equivalenti.

2. Analisi Costo Efficacia o ACE (Cost Effectiveness/Efficacy Analysis): misura e confronta i costi e l'efficacia, espressa in unità naturali (anni di vita salvati, morti evitate, misurazione dei livelli di colesterolo, pressione arteriosa etc.), relativi a interventi omogenei, vale a dire interventi che hanno effetti che possono essere quantificati con la stessa unità di misura. Ad esempio i trattamenti dell'insufficienza renale mediante dialisi o trapianto hanno in comune lo scopo di prolungare la vita del paziente. Il confronto tra i due trattamenti avverrà in base al costo per unità di effetto (costo per ciascun anno di vita salvato). L'analisi di costo efficacia è senza dubbio la tecnica più utilizzata in farmacoeconomia.

3. Analisi Costo Utilità o ACU (Cost Utility Analysis): consente di esprimere gli effetti in un parametro comune, non più monetario, bensì un valore di utilità derivato dalle preferenze degli individui o della società. Essa misura gli effetti in termini di indici di utilità: giorno in salute (*healthy day o HD*) o l'anno di vita guadagnato ponderato per la qualità (*Quality-Adjusted Life Year o QALY*). L'utilità sintetizza ed esprime, in un indice, un numero compreso tra 0 ed 1, la desiderabilità di una condizione di salute, cogliendo anche gli effetti e gli aspetti intangibili, quelli cioè inerenti la qualità della vita. Per fare ciò sono necessari strumenti ad hoc di valutazione della qualità di vita. I risultati di un'analisi costo-utilità sono espressi in termini di costo per HD o per QALY guadagnato a seguito della realizzazione di un trattamento rispetto ad un altro. L'ACU rappresenta una tecnica più sofisticata dell'ACE.

4. Analisi di Costo Beneficio o ACB (Cost Benefit Analysis): si applica quando gli effetti di due o più alternative non sono direttamente paragonabili tra di loro. Ciò è possibile traducendo anche gli effetti in unità monetarie rendendoli paragonabili tra di loro e con i costi. Si richiede cioè di monetizzare i giorni di malattie evitati, gli anni di vita guadagnati, le complicanze evitate ecc. Come è facile intuire, risulta assai difficile e talora concettualmente opinabile tradurre una vita salvata in

termini di denaro. Ciò può avvenire attraverso strumenti assai complessi, come, ad esempio, la *willingness to pay*. Il risultato di una ACB viene normalmente espresso in termini di beneficio o costo netto (differenza tra costi e benefici) o di un rapporto in cui sia il numeratore (costi) che il denominatore (benefici) sono tradotti in unità monetarie. Si tratta di una tecnica ancora poco applicata in farmacoconomia.

Tabella 2. Principali caratteristiche delle analisi economiche

TIPO DI ANALISI	MISURA DEI COSTI	MISURA DELLA EFFICACIA	PRINCIPALE FINALITÀ
<i>Minimizzazione dei costi (CMA)</i>	Monetaria	Equivalenza dimostrata in gruppi simili	Efficienza
<i>Costi-efficacia (CEA)</i>	Monetaria	Unità di effetti (es.: anni di vita guadagnati; mmHg di pressione sanguigna)	Il modo meno costoso di raggiungere un certo obiettivo
<i>Costi-benefici (CBA)</i>	Monetaria	Monetaria	L'uso più conveniente di risorse limitate
<i>Costi-utilità (CUA)</i>	Monetaria	Unità fisiche modificate per la qualità	Qualità della vita

ANALISI DI SENSIBILITÀ

Per tenere conto dell'incertezza sui risultati dell'analisi, quando qualche elemento della valutazione economica risulta essere il frutto di stime più o meno fondate, è opportuno procedere ad una analisi di sensibilità.

Esistono numerose fonti d'incertezza nella valutazione economica che possono essere oggetto di un'analisi di sensibilità, in particolare nei casi in cui:

- i dati necessari potrebbero essere non disponibili;

- i dati sono disponibili, ma le stime sono non attendibili;
- i dati sono inficiati da giudizi di valore o giudizi metodologici inseriti nello studio;
- l'analista esplora la possibilità di generalizzare i risultati ottenuti in altri contesti.

L'analisi di sensibilità si compone di tre fasi:

1. una **prima fase** nella quale vengono identificati i parametri incerti per i quali effettuare l'analisi; la scelta include tutti quei parametri che influiscono direttamente ed in maniera considerevole sui costi e sui risultati;
2. una **seconda fase** nella quale vengono specificati i margini di tolleranza (range di variabilità ed i valori soglia dei fattori incerti identificati; se questa informazione manca o non è giustificata dalla letteratura scientifica in materia e dalle opinioni degli esperti, l'analisi di sensibilità può essere ingannevole in quanto fornisce un'aura di attendibilità e precisione a dati che nella realtà sono fondati su poche, grossolane ipotesi;
3. una **terza fase** nella quale vengono calcolate le configurazioni di risultati utilizzando le stime più conservative e meno conservative dei parametri scelti a base dell'analisi; vengono costruite delle ipotesi (base, ottimista, pessimista) e calcolati i valori di costo e di risultato. Il calcolo delle diverse alternative può includere studi ad una via (solo una variabile viene considerata incerta), a più vie (più variabili vengono considerate incerte), con scenari alternativi (cambiano le relazioni organizzative interno-esterno).

L'analisi di sensibilità si manifesta nell'identificazione dei valori soglia, dei valori critici e dei valori centrali per la decisione. Stabiliti i valori di riferimento, l'attraversamento delle tre fasi descritte fornisce le informazioni utili per valutare il rischio connesso all'incertezza di ogni singolo programma alternativo.

Capitolo 3

Essere medico oggi

3.1 IL RUOLO DEL MEDICO

Il ruolo del medico all'interno di una sanità in continuo cambiamento diventa sempre più complesso e difficile. Da sempre il dovere riconosciuto al medico è assicurare la migliore assistenza al paziente. Oggi, però, il medico è chiamato ad interessarsi anche delle problematiche economiche in quanto dato che le risorse sono limitate è importante tener conto del concetto di costo-opportunità secondo il quale erogare maggiori risorse nei confronti di un paziente significa sottrarle alla cura di un altro soggetto.

In sostanza si è rovesciato il concetto di efficienza. Esso originariamente stabilirebbe che, a fronte di un certo obiettivo, occorre impiegare le minori risorse disponibili per raggiungerlo. Nella attuale sanità questo concetto è diventato: date le risorse limitate bisogna raggiungere il miglior obiettivo possibile, ovvero la migliore sanità con risorse predeterminate.

In questo contesto il medico è chiamato a diventare garante del rispetto del rapporto obiettivi – risorse, ponendolo in una scomoda posizione di cuscinetto tra le due parti che regolano la dinamica della domanda e dell'offerta in sanità: azienda sanitaria (il finanziatore, "terzo pagante") e paziente (utente-cliente). Da una parte vi è la pressione dell'azienda sanitaria che ragionando in termini di collettività cerca di realizzare tagli, economie, risparmi di spesa; dall'altra vi è il singolo paziente che ha l'inviolabile diritto di avere la migliore cura possibile, cioè, oltre al supporto professionale degli operatori, anche le migliori tecnologie e i migliori materiali presenti sul mercato. In altre parole il medico si trova a dover agire condizionato tra due potenti vettori di forza, generati dalle esigenze dell'utente e del finanziatore, che non risultano quasi mai orientati nella stessa direzione, ed ha il preciso dovere di operare secondo scienza e coscienza sia nell'interesse dell'individuo che della collettività, cercando un giusto equilibrio tra economicità e qualità delle prestazioni.

IL RAPPORTO DI AGENZIA IN SANITÀ

In sanità la quasi totalità dei consumi nasce da indicazioni e decisioni dei medici, le quali possono essere appropriate o inappropriate. Questo perché è il medico che si occupa di tradurre il bisogno di salute dell'utente in domanda sanitaria cui seguirà l'erogazione di un servizio. Tra paziente e medico si viene, dunque, ad instaurare il cosiddetto *rapporto di agenzia*.

Il medico si comporta da *agente* del paziente e, in quanto tale, regola sia il lato dell'offerta sia il lato della domanda dei servizi. Ciò accade in quanto il paziente dispone di una quantità insufficiente di

informazioni (*informazione imperfetta*): non è in grado di riconoscere le malattie (i bisogni), di scegliere i trattamenti più appropriati, di giudicare la qualità dei servizi ottenuti, di prevedere gli esiti del trattamento effettuato. Il singolo, percepisce dei sintomi che gli permettono solo di rendersi conto che ha bisogno di cure, ma generalmente, non sa né il tipo, né la quantità di cure che sono in grado di risolvere il suo stato di malessere. Pertanto si rivolgono ad un esperto, il medico, il quale **agisce come "AGENTE" del paziente "PRINCIPALE"**, mettendogli a disposizione la propria competenza professionale per tradurre il suo stato di bisogno (manifestato dai sintomi accusati) in diagnosi e quindi formulare la domanda di prestazioni (Figura 1).

E' generalmente il medico stesso, cioè colui che produce servizi sanitari a formulare la domanda, a tradurre la percezione di bisogno del paziente nella domanda di un determinato tipo e quantità di prestazione sanitaria (farmaco, analisi clinica, ricovero, ecc.).

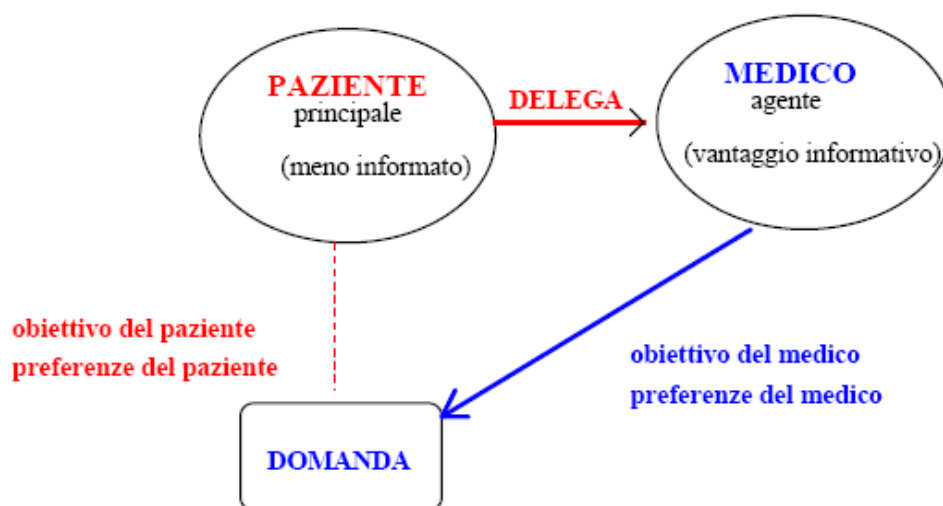


Figura 1. Schema riassuntivo del meccanismo di generazione della domanda sanitaria

Tuttavia il medico è un agente *imperfetto*. Il suo comportamento risente inevitabilmente di fattori che nulla hanno a che vedere con gli interessi dell'assistito: l'ambizione professionale, il desiderio di prestigio, la preparazione scientifica, l'esperienza clinica. D'altro canto anche il medico opera in condizioni di incertezza, in quanto, dato che la medicina non è una scienza esatta non potrà mai

prevedere, se non in termini probabilistici, gli effetti di determinati trattamenti sulla salute di singoli individui.

Il mercato delle prestazioni sanitarie è, quindi, caratterizzato da una situazione in cui i soggetti economici prendono delle decisioni sulla base di informazioni che sono parziali, incerte e non uniformemente distribuite. In tale situazione il mercato non è in grado di garantire un impiego efficiente delle risorse. I problemi dell'informazione imperfetta sono in gran parte riconducibili al fenomeno dell'*informazione asimmetrica*. In genere, quando le informazioni sono limitate, la limitazione opera in maniera diversa fra i soggetti che effettuano lo scambio: una parte del mercato possiede più informazioni dell'altra e le utilizza a proprio vantaggio per volgere a proprio favore gli esiti della transazione. Quando l'informazione non è uniformemente distribuita, i soggetti meno informati hanno interesse ad acquistare l'informazione di cui difettano, mentre i soggetti più informati hanno interesse a trasferire solo una parte dell'informazione; ne discendono opportunità per il sistema economico per lo scambio delle informazioni.

Il medico finisce per rappresentare un agente imperfetto sia nei confronti dei propri pazienti, di cui non conosce i bisogni correlati alla qualità della vita attesa, sia relativamente al ruolo a lui affidato dalla società, in quanto non è, se non raramente a conoscenza dell'ammontare delle risorse disponibili.

Tuttavia questa differenza fra percezione del bisogno sanitario da parte del medico e del paziente non è da vedersi del tutto negativamente. Anzi, secondo molti, è corretto che il medico si comporti in modo parzialmente diverso rispetto alle preferenze vere del paziente. Il medico dovrebbe, cioè, tenere conto del bisogno del paziente piuttosto che della sua domanda, ovvero delle sue preferenze.

Occorre distinguere tra:

Want -bisogno soggettivo, percepito di salute

Domanda -bisogno espresso, ritenuto meritevole di soddisfacimento

Need -bisogno oggettivo, riconosciuto dal medico

Ragionare in questo modo significa uscire dalla logica della efficienza allocativa che richiede, comunque, che il singolo sia sovrano nel decidere quello che a lui serve.

Significa, invece, ritenere che la collettività possa decidere, tramite il medico, che esistano dei casi in cui la sovranità del singolo debba essere limitata e talvolta anche sostituita. Significa cioè

ammettere la meritorietà di certi beni. Significa ammettere che in certi casi è "giusto" che il medico induca il consumo di prestazioni sanitarie (**Supply-Induced-Demand, SID positiva**). Esiste, tuttavia, anche il caso in cui il medico induce prestazioni non efficaci (**SID negativa**) (Figura 2).



Figura 2. Processo di induzione della domanda sanitaria

IL RAPPORTO MEDICO-SSN

Con l'introduzione del concetto di *aziendalizzazione* in sanità (legge di riforma del Servizio Sanitario Nazionale n. 419/98) la figura del medico per l'SSN sembra debba ricalcare quella del *manager* del settore privato. Ma fino a che punto il medico manager è realmente dirigente: ha oneri e onori o solo oneri senza poteri? I manager e i medici nei processi decisionali decidono allo stesso modo?

Può sembrare scontato ma va comunque sottolineata un'importante differenza: il medico da sempre focalizza la propria attenzione sulla persona, il manager sulla struttura. L'interesse del medico va verso il singolo malato, la tendenza dei dirigenti è invece quella di massimizzare gli utili per la collettività.

Se c'è, come sembra, quale è la distanza da superare?

Il medico deve dare al paziente tutta l'assistenza che il caso richiede, pur partecipando ad un processo decisionale che, valutando comparativamente le richieste per lo sviluppo di servizi, consideri la prospettiva sociale più ampia. In altri termini non si chiede al medico di rinunciare ad una terapia antibiotica che ritiene necessaria per il suo paziente, bensì di adottare l'antibiotico meno costoso con equivalente efficacia; di evitare le ospedalizzazioni non necessarie; di applicare i protocolli diagnostico-terapeutici riportati nelle linee guida.

E' importante che il medico, in particolar modo di medicina generale, sviluppi la sensibilità e le competenze per valutare le proprie scelte terapeutiche anche in relazione alle ricadute economiche. Oggi rispetto al passato è aumentata la prevalenza di patologie croniche come l'ipertensione, l'asma, le malattie acido correlate, per fare solo qualche esempio. Tali condizioni rappresentano importanti problemi di salute pubblica in relazione alla loro diffusione ed impatto economico. Considerando ad esempio il trattamento delle malattie acido-correlate con gli inibitori della pompa protonica, anche se mediamente il costo della terapia farmacologica per singolo paziente può ammontare a poche decine euro nelle fasi acute, la spesa per l'intera popolazione interessata dalla condizione clinica è di sicura rilevanza.

In presenza di malattie largamente diffuse, la mancata adozione di terapie o strategie di gestione del paziente in grado di generare risparmi, comporta la perdita dell'opportunità di razionalizzare il consumo di risorse sanitarie, trascurabile forse se si considera un singolo individuo, ma rilevante se ci si riferisce a tutti i pazienti che ne potrebbero beneficiare.

IL RAPPORTO MEDICO-PAZIENTE

In questo nuovo contesto sociale anche il rapporto medico-paziente è andato evolvendosi. Sin dai tempi più remoti il medico aveva il dovere di soccorrere, mentre il paziente aveva il compito di accogliere l'aiuto. Il medico decideva rispetto alla cura della persona e il paziente non aveva alcun mezzo per opporsi alle decisioni del curante. La clinica rappresentava uno dei campi in cui il soggetto esercitava un diritto di scelta e sovranità limitata, il paziente si "affidava" completamente al proprio medico. In pratica l'approccio del medico era di tipo paternalistico: "io che sono il medico decido per te, perché so che cosa è bene per te".

Oggi la visione più moderna della medicina clinica si basa sul principio che le decisioni diagnostico-terapeutiche devono discendere dalla sintesi del sapere scientifico e tecnico del medico con le

preferenze espresse dal paziente. Si tratta dell'evoluzione da una medicina "paternalistica" ad una medicina "partecipata". Il paziente esercita sempre di più il diritto di fare scelte personali, egli è testimone della capacità di assumersi la responsabilità nei confronti della propria salute. La clinica rappresenta, attualmente, uno dei campi in cui il soggetto è parte attiva, il paziente collabora con il proprio medico nei processi di cura.

Di fatto, la relazione medico paziente si è modificata nel tempo evolvendo dalla *Dependence* all'*Empowerment*. Questa trasformazione è il risultato di altrettanti cambiamenti che si sono verificati rispetto alle due forme di comunicazione medica, vale a dire, la comunicazione mediatica al grande pubblico (divulgazione medica) e la comunicazione privata tra medico e paziente (il dialogo). Attraverso la divulgazione scientifica il paziente è più informato rispetto al passato e più attento alle proprie esigenze di salute e pertanto rivendica un ruolo sempre più attivo nelle scelte che riguardano la propria salute. Il medico si confronta con un paziente che ha maggiori aspettative comunicazionali, in termini anglosassoni, è sempre più un "**sophisticated consumer**", che chiede di "capire" le indicazioni terapeutiche prescritte o suggerite dal medico, in modo da poter decidere se e come farsi parte attiva nella cura della propria salute. (*Morrison et al, 1994*). Ciò se da una parte ha favorito l'evoluzione della relazione medico-paziente attraverso un percorso di avvicinamento, dall'altra ha messo in crisi un rapporto che fondava l'autorità e l'autorevolezza del primo sulla scarsa conoscenza del secondo. Accade spesso che dal medico si presentano pazienti, i quali ancor prima di elencare i sintomi che accusano, chiedono se è possibile praticare questa o quella cura. In pratica viene in qualche modo distorta l'asimmetria della relazione medico-paziente: i pazienti non sono più "obbedienti", anche se non sono neppure interlocutori veramente esperti. Si tratta di reali contraddizioni, che testimoniano esigenze conflittuali. In altre parole, durante il percorso di cura, il paziente esercita autonomia cercando, allo stesso tempo, sostegno e contenimento. Il medico, a sua volta, è disposto ad una delega delle responsabilità, ai fini collaborativi, ma risente della perdita di autorità del proprio ruolo professionale.

In che modo tali contraddizioni influenzano la comunicazione medico-paziente?

In realtà, oggi, il paziente apprezza ancora molto il medico che si prende cura di lui, che lo investe globalmente, che fa gli esami, sì, ma poi ne discute con lui, cerca di ragionare con lui.

La *compliance* è uno degli indicatori di quello che potremmo definire "iter della comunicazione medico-paziente": una comunicazione efficace aumenta la fiducia e il livello di comprensione del

paziente; la fiducia e la comprensione del paziente aumentano le possibilità di una corretta *compliance*; una corretta *compliance* aumenta le possibilità di riuscita del trattamento e di soddisfazione del paziente, il quale probabilmente tornerà, fiducioso e collaborativo, in caso di necessità; il tutto con minori costi per il Servizio Sanitario Nazionale.

Oggi i pazienti che assorbono grandi risorse del mondo sanitario soffrono di malattie croniche, più o meno gravi, ma che prevedono comunque schemi terapeutici a volte complessi, da seguire per lungo tempo. Le patologie per cui, oggi, si rischia di morire sono quelle per le quali la prevenzione primaria e secondaria possono fare moltissimo, ma la prevenzione richiede che il paziente sia aderente alle prescrizioni comportamentali che incidono sullo stile di vita e la non aderenza è frequente: in alcuni ambiti raggiunge dimensioni preoccupanti, pur rimanendo un fenomeno estremamente sfuggente. Infatti l'aderenza alla terapia delle principali patologie croniche (asma, BPCO, diabete, ipertensione, ipercolesterolemie) raramente supera il 50%, indice di una scarsa comunicazione medico-paziente.

La scarsa *compliance* si traduce inevitabilmente in un peggioramento dello stato di salute del paziente e indirettamente in un'inefficiente allocazione delle risorse. L'assunzione mancata o inappropriata di farmaci, infatti, genera costi aggiuntivi e altrimenti evitabili collegati, ad esempio, al più frequente ricorso all'ospedalizzazione, così come, alla minore produttività lavorativa dei pazienti non complianti

3.2 MEDICO ED ECONOMIA

In economia in generale tre sono i quesiti rilevanti: cosa produrre, per chi produrre e come produrre. Volendo applicare questi tre problemi al lavoro del medico odierno vedremo che non sempre le scelte che questi deve operare riescono a coniugare gli interessi del singolo con quelli della collettività.

A riguardo di *cosa produrre* i dubbi dovrebbero essere minimi: migliorare la salute pubblica. Tuttavia, dato che le risorse sono limitate, il primo problema è quanto destinare alla prevenzione e quanto alla cura. Questa è una classica scelta di politica sanitaria in cui il medico ha un ruolo limitato se non come consulente tecnico nell'ambito di qualche commissione sanitaria ministeriale. Questo è il primo esempio in cui il medico non è in condizione di controllare direttamente i processi di programmazione che determineranno l'indirizzo di buona parte della sua produzione.

Il quesito *per chi produrre* è più complesso. Il medico produce salute per i propri assistiti, ma il prodotto offerto varia a seconda del soggetto, per cui la produzione del medico tende in parte essere influenzata dal livello di domanda dei singoli utenti, con l'ovvia conseguenza che questi finisce inevitabilmente per produrre di più per alcuni e meno per altri. Inoltre il medico si trova produrre salute per una non definita società, essendo questa costituita dalla sommatoria dei molteplici bisogni sanitari individuali per il soddisfacimento dei quali le risorse non sono ovviamente sufficienti.

Per quanto riguarda il terzo quesito, *come produrre*, la discrezionalità del medico è molto ampia ed è proprio su questo punto che è possibile agire per migliorare la produttività dei medici. A questo proposito si fa sempre più strada la tendenza a sviluppare percorsi diagnostici/terapeutici definiti, in linea con l'*Evidence Based Medicine* (EBM) e con la precisa finalità di conseguire la massima appropriatezza possibile, liberando quindi in buona parte il medico di giustificare le scelte operate.

3.3 CONOSCERE L'EVIDENCE- BASED MEDICINE (EBM)

La medicina basata sulle prove di efficacia (Evidence-based Medicine-EBM) è un movimento culturale che si propone di aiutare i medici ed il personale sanitario ad assistere il paziente con modalità, tecniche, procedure e trattamenti che tengano conto dei più aggiornati risultati della ricerca scientifica. Con questo termine, i fondatori intendono "l'utilizzo coscienzioso, esplicito, giudizioso delle migliori conoscenze disponibili al momento, nel processo decisionale riguardante la cura dei singoli pazienti" [Sackett DL et al, 1996].

La nascita dell'EBM è legata alla presa di coscienza della comunità scientifica del fatto che l'assistenza offerta ai pazienti non riflette integralmente i risultati più aggiornati della ricerca. Essa ebbe origine nell'università canadese McMaster, che aveva in precedenza pubblicato due serie di articoli su come usare la letteratura scientifica per la pratica medica: la prima sul *Canadian Medical Association Journal (CMAJ)* dal 1981 al 1984, la seconda su *Annals of Internal Medicine* nel 1986. Il termine EBM fu coniato da Guyatt nel 1990 per definire un programma per definire un programma interno della McMaster [Guyatt GH et al, 1990]; fu "esportato" con un articolo sul *JAMA* nel 1992 da un Working Group della stessa università che definì l'EBM: "un nuovo paradigma emergente per la pratica medica"[*Evidence-based Medicine Working Group, 1992*].

Da queste radici, l'EBM ha sviluppato il concetto che le "evidenze" devono avere un ruolo preminente nelle decisioni terapeutiche, intendendo con il termine "evidenze" le informazioni aggiornate e metodologicamente valide dalla letteratura medica. L'EBM ha avuto sviluppo in due aree di applicazione: le macrodecisioni di sanità pubblica o riguardanti gruppi omogenei di popolazione per malattie o fattori di rischio (*Evidence-Based Health Care, EBHC*) [Guyatt GH et al, 2000] e la pratica medica sul paziente individuale (EBM propriamente detta, *Evidence-Based Clinical Practice*) [Haynes RB et al, 2002]. È quest'ultima l'area di maggior interesse per l'EBM, che si è data una missione essenzialmente didattica: insegnare ai medici come tradurre in domande chiare e definite ("answerable") il bisogno d'informazione emergente durante l'incontro con un paziente, e come ricercare nella letteratura, selezionare e applicare le "evidenze".

Imparare ad affrontare i casi clinici in modo *EBM oriented* significa acquisire uno stile di approccio al paziente che segua i seguenti step [Forrest JL, Miller SA, 2002; Forrest JL, Miller SA, 2003]:

- 1) Formulazione del quesito
- 2) Ricerca efficiente delle migliori evidenze disponibili

- 3) Valutazione della qualità delle informazioni reperite e della loro applicabilità clinica
- 4) Applicazione delle evidenze al paziente individuale.

Un caso clinico è una realtà complessa: quando si trova di fronte al paziente l'operatore sanitario deve essere in grado di analizzare la situazione, mettendo a fuoco il problema clinico ed il proprio bisogno di informazione.

Formulazione del quesito clinico

Bisogna chiedersi: di quali informazioni ho bisogno per agire secondo le evidenze cliniche?

La formulazione corretta del quesito clinico è molto importante. Un buon quesito deve essere rilevante per i problemi presentati dai pazienti e formulato in modo tale da indirizzare la ricerca verso risposte rilevanti e precise.

Secondo Sackett [Sackett DL et al, 1996], uno dei "padri" dell'EBM, i quesiti clinici ben formulati contengono quattro elementi:

- 1) il paziente o il problema da risolvere (**patient or problem**);
- 2) il tipo di intervento (**intervention**)
- 3) un confronto fra due interventi, se esso appare rilevante (**comparison intervention**)
- 4) l'esito clinico (**outcomes**)

Ricerca efficiente delle migliori evidenze disponibili

È giudizio generale, pienamente condiviso dall'EBM, che il *golden standard* degli studi terapeutici sia rappresentato dagli studi clinici controllati randomizzati (*randomized controlled trial*, RCT) e dalle review sistematiche che ne cumulano i risultati [Pocock SJ, 1983]. Anche gli RCTs sono soggetti a errori e sono esposti a un *bias* generale a favore del medicinale sperimentale per il convergente interesse della ditta produttrice e di sperimentatori che da un *trial* positivo ricavano vantaggi economici o di carriera [Davidoff F et al, 2001; Kjaergard LL et al, 2002]. Errori e *bias* degli RCTs si ripetono nelle revisioni sistematiche, che sugli RCTs sono costruite e che possono a loro volta subire le influenze promozionali dell'industria.

In questa fase si inserisce, anche, la ricerca e valutazione delle linee-guida, di cui parleremo approfonditamente nel paragrafo successivo, uno strumento nato per rendere la trasmissione delle conoscenze scientifiche dalla ricerca alla pratica clinica più rapida ed efficiente possibile.

Valutazione della qualità delle informazioni reperite e della loro applicabilità clinica

In risposta all'esigenza di rendere disponibili agli operatori sanitari revisioni critiche della letteratura clinicamente significativa è stata fondata la Cochrane Collaboration, un'iniziativa internazionale no-profit che ha l'obiettivo di preparare, aggiornare e disseminare revisioni sistematiche degli studi clinici controllati sugli effetti dell'assistenza sanitaria e, laddove non sono disponibili studi clinici controllati, revisioni sistematiche delle evidenze comunque esistenti. Le revisioni disponibili sul sito della *Cochrane Collaboration* sono dunque una ottima fonte di informazioni cliniche *EBM oriented*. Naturalmente non sono disponibili in tale sede risposte per tutti i possibili quesiti clinici; nel caso la propria ricerca non abbia buon esito nella banca dati della Cochrane Collaboration occorrerà esaminare la letteratura reperita in altre sedi.

Caratteristica della letteratura biomedica è però fornire solo raramente risposte inequivocabili; la validità delle affermazioni reperite deve essere analizzata criticamente mediante un processo che comprende tre passaggi:

- 1) Verificare se lo studio è valido
- 2) Accertare se lo studio - valido - riporta risultati clinicamente significativi
- 3) Verificare se i risultati dello studio - validi e clinicamente significativi - sono applicabili al paziente individuale.

Le domande che ci si dovrebbe porre per eseguire una valutazione critica del trial potrebbero essere: quale è l'effetto del farmaco? quale è la sua efficacia dimostrata? Subito dopo, ci si dovrebbe domandare 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 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. Poi 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? quale è la corretta collocazione di quel farmaco rispetto alle strategie terapeutiche disponibili?

Applicazione delle evidenze al paziente individuale

I trial randomizzati vengono eseguiti in condizioni ideali per la valutazione dei trattamenti: i pazienti sono selezionati per patologie "pure", cioè senza comorbidità importanti e senza trattamenti associati; i medici sono particolarmente esperti; il monitoraggio è più assiduo e completo di quello routinario; la *compliance* del paziente è elevata. L'efficacia di un trattamento dimostrata dal trial in queste condizioni ("efficacy") può non trovare riscontro in una pari efficacia nella pratica corrente ("effectiveness") [Haynes B, 1999]; oppure, un trattamento di provata efficacia può non essere applicabile perché la presenza di comorbidità ne altera il profilo rischio/beneficio. Inoltre, gli RCTs sono strumenti poco sensibili per la rilevazione di eventi avversi, che vengono identificati e caratterizzati da *case report* e studi osservazionali post-marketing [Ioannidis JPA et al, 2001; Temple RJ et al, 2002].

3.4 LINEE-GUIDA

Secondo una definizione autorevole per linee guida si intendono raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate in modo sistematico per assistere medici e/o pazienti nelle decisioni relative alle indicazioni di utilizzo di specifici interventi sanitari [Field MJ et al, 1992]. In sostanza, esse rappresentano uno strumento finalizzato ad indirizzare le pratiche professionali verso un utilizzo clinicamente razionale delle risorse, favorendo l'impiego di interventi sanitari efficaci nei pazienti che effettivamente ne possano beneficiare. Si dicono invece «profili di cura» o «percorsi diagnostico-terapeutici» i risultati degli adattamenti delle linee guida alle situazioni locali, con le loro specifiche caratteristiche organizzative e gestionali.

Le linee guida nascono per rispondere ad un obiettivo fondamentale: assicurare il massimo grado di appropriatezza degli interventi, riducendo al minimo quella parte di variabilità nelle decisioni cliniche che è legata alla carenza di conoscenze e alla soggettività nella definizione delle strategie assistenziali.

La produzione di linee guida (da parte di organismi della professione medica, agenzie di *technology assessment*, istituti di ricerca, etc) è un fenomeno che caratterizza la medicina moderna da circa un ventennio e varie sono le ragioni che hanno storicamente portato all'esigenza di indirizzare i comportamenti medici attraverso strumenti di questo tipo. Tra queste ragioni (peraltro tra loro

profondamente intrecciate) vanno certamente inclusi il fenomeno della variabilità della pratica clinica, la necessità di contenere i costi dell'assistenza sanitaria, la crisi di credibilità della professione medica e dei servizi sanitari nei confronti dei cittadini, la spiccata attenzione che ormai tutti i sistemi sanitari sono portati a prestare alla qualità delle proprie prestazioni [Grilli R et al, 1995].

La variabilità di utilizzo di procedure, interventi, prescrizione di esami diagnostici, tassi di ospedalizzazione, è uno dei fenomeni più ampiamente e sistematicamente documentati dalla ricerca sui servizi sanitari a livello internazionale, sia tra Regioni diverse dello stesso Paese sia tra aree di zone limitrofe. La ricerca in questo settore ha documentato come almeno una parte consistente di questa variabilità sia da attribuire non a differenze negli aspetti strutturali ed organizzativi (accessibilità dei servizi, modalità di copertura assicurativa, meccanismi di ingresso e filtro ai diversi livelli di assistenza, caratteristiche sociodemografiche della popolazione), ma piuttosto alla presenza di vaste aree di difformità di opinioni entro la professione medica [Cabana MD et al, 1999]. Non solo, dietro il fenomeno della variabilità negli stili di pratica clinica è emerso il problema della inappropriatezza dell'uso di interventi e procedure, vale a dire del loro impiego in pazienti che, per le loro condizioni cliniche, non possono trarne alcun beneficio.

Esiste, in sostanza, il problema di definire nell'ambito della professione medica un consenso su quali siano le modalità di utilizzo di interventi diagnostici e terapeutici, rispetto all'utilità dei quali persistono opinioni discordanti, ed esiste congiuntamente il problema di promuovere un uso clinicamente appropriato degli interventi di cui conosciamo l'efficacia. In parte questi problemi sono spiegati dalla lentezza e dalla tortuosità dei percorsi che portano dal mondo della ricerca a quello della pratica clinica le conoscenze scientifiche sull'efficacia degli interventi sanitari che via via vengono acquisite. Questo lento, difficoltoso trasferimento delle conoscenze ha tra i suoi effetti spesso il persistente utilizzo di interventi sanitari di efficacia dubbia o nulla e, simmetricamente, il mancato pieno utilizzo di interventi la cui efficacia clinica è invece accertata.

Ma, come si è detto, queste motivazioni, in gran parte tutte interne alla realtà del mondo medico, si sono presto intrecciate con le motivazioni e le esigenze di altri. La crescita esponenziale dei costi dell'assistenza sanitaria ha di fatto posto l'esigenza di razionalizzare le modalità di utilizzo delle risorse e, in questo contesto, la documentazione del fenomeno della ingiustificata variabilità dei comportamenti professionali e dell'inappropriato utilizzo di prestazioni è parsa come una esplicita

attestazione della oggettiva difficoltà della professione medica di porsi come unico garante del buon uso delle risorse investite in sanità. In particolare, il problema del contenimento dei costi è stato di fatto affrontato sia in termini di ridefinizione esplicita delle prestazioni garantite ai cittadini sotto varie forme di copertura sanitaria (identificando quindi quali fossero le prestazioni/interventi da offrire o da escludere in esercizi di *priority setting*), sia sul piano dell'indirizzo dei singoli comportamenti professionali in specifiche situazioni cliniche.

Le linee guida sono state – con variabile grado di successo e sempre con grande difficoltà – impiegate per affrontare entrambe queste varianti del tema della razionalizzazione, la prima operante a livello "macro", sistemico, la seconda a livello di *micro-management* dei comportamenti professionali.

Un ulteriore elemento di contesto utile per capire le ragioni della diffusione delle linee guida è rappresentato dalle dinamiche dei rapporti tra cittadini e servizi sanitari. Questi rapporti sono oggi contrassegnati, come già detto, da un sempre più esplicito "bisogno di partecipazione" da parte dei cittadini utenti, che si traduce nella richiesta di maggiore coinvolgimento nelle decisioni che vengono prese relativamente alle modalità di assistenza da offrire, di maggiore chiarezza e completezza nell'esposizione delle diverse possibili opzioni diagnostico-terapeutiche, di comprensione delle ragioni che sottendono le opinioni e le scelte operative del proprio medico. In questo contesto, le linee guida sono state spesso viste come uno strumento finalizzato a migliorare la comunicazione tra servizi e cittadini, rendendo esplicite le reali possibilità diagnostiche e terapeutiche e in questo modo migliorando il livello di consapevolezza dell'utenza rispetto al tipo e all'efficacia degli interventi che vengono offerti. Non solo, pur con molte difficoltà concettuali e metodologiche ancora in gran parte da risolvere, di fatto l'elaborazione di linee guida rappresenta il contesto in cui si può pensare di pervenire alla definizione di politiche assistenziali che tengano conto del punto di vista, delle esigenze e delle priorità dei pazienti.

Il fatto che dietro la nascita e la proliferazione di linee guida si celino motivazioni diverse rende ragione della grande difformità delle concrete modalità di utilizzo di questo strumento nei diversi contesti sanitari. Le linee guida sono state concepite sia come semplici raccomandazioni di comportamento che il singolo medico è libero di decidere se adottare o meno, sia come "direttive" amministrative che delimitano rigidamente le opzioni

diagnostico-terapeutiche accettabili. Se nel primo caso le linee guida non interferiscono con l'autonomia decisionale dei professionisti, evidentemente nel secondo quest'ultima è fortemente condizionata nelle scelte diagnostico-terapeutiche sui singoli pazienti.

Inoltre le linee guida possono essere uno strumento di valutazione della qualità dell'assistenza, attraverso la definizione di indicatori (*review criteria*) derivati dalle loro raccomandazioni di comportamento clinico.

COME ELABORARE LE LINEE GUIDA

E' ormai un diffuso consenso nell'ambito della comunità scientifica nel ritenere che le caratteristiche che contraddistinguono una linea guida valida dal punto di vista scientifico sono: l'essere basata su una considerazione di tutte le informazioni scientifiche disponibili sul tema assistenziale di interesse; la composizione multidisciplinare e multiprofessionale degli esperti che partecipano alla sua elaborazione, in modo da garantire la rappresentatività

di tutti i punti di vista rilevanti; l'adozione di un metodo di lavoro strutturato nella ricerca del consenso tra le diverse opinioni; l'esplicitazione del legame tra il contenuto delle raccomandazioni cliniche e le informazioni scientifiche da cui tali raccomandazioni sono state derivate.

In realtà, ormai diversi studi hanno documentato come spesso la qualità delle linee guida, oggi disponibili, sia lontana dall'essere accettabile, cosa che evidentemente pone grossi problemi relativamente alla credibilità delle raccomandazioni in esse contenute e ne spiega anche in parte la variabilità del contenuto clinico. Al tema della qualità delle linee guida è stato recentemente dedicato uno specifico progetto finanziato dalla Comunità Europea, denominato AGREE (www.agreecollaboration.org), nell'ambito del quale è stato elaborato uno strumento per valutare la qualità delle linee guida sulla base di criteri condivisi.

Oggi, in molti Paesi, all'elaborazione di linee guida vengono dedicate specifiche e strutturate iniziative nazionali che, attraverso la collaborazione delle competenze professionali rappresentate generalmente dalle società scientifiche, fanno in modo che la loro elaborazione avvenga in modo coordinato e su problemi assistenziali rilevanti e attraverso percorsi metodologici che garantiscano la qualità scientifica del prodotto. Una simile iniziativa – il Programma Nazionale per le Linee Guida – è stata avviata a partire dal 1999 [Grilli R, 2000]. Si tratta quindi di adottare specifiche strategie di

implementazione per modificare i fattori di contesto (organizzativo, amministrativo, ma anche culturale) che determinano gli stili di pratica clinica.

3.5 LA SPERIMENTAZIONE CLINICA IN MEDICINA GENERALE

Dal maggio 2001 (*D. M. 10/05/2001*) l'Italia si è allineata a molti altri Paesi europei ed extraeuropei consentendo ai Medici di medicina Generale (MMG) e Pediatri di Libera Scelta (PLS) di effettuare, nel proprio studio, sperimentazioni cliniche controllate (di fase III e di fase IV) con particolare riferimento a quelle che possono migliorare la pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria. Si è trattato di un riconoscimento professionale lusinghiero per la medicina del territorio che ha visto finalmente pratica clinica e ricerca diventare aspetti inscindibili della *primary care*. Il MMG, clinico e ricercatore, cessa di essere semplicemente prescrittore del farmaco e diventa un'importante risorsa terapeutica. Molte patologie rilevanti appartengono esclusivamente o quasi all'ambito dell'assistenza extra- ospedaliera (si pensi alle patologie acido-correlate) e, in questi casi, la valutazione dell'efficacia, della sicurezza e della tollerabilità di un farmaco deve avvenire solo nella realtà assistenziale del territorio.

Le potenzialità assolutamente uniche della medicina generale (MG) sono riconducibili alla sua specificità di fondo: quella di rappresentare e gestire **la frazione più importante** (certo per estensione di popolazioni, e di carichi assistenziali) della sanità pubblica, con ambiti di attività che includono clinica, epidemiologia, valutazione della qualità di cura e di assistenza.

Il MMG in Italia assiste i pazienti dai 14 anni in poi, ha una lista "fissa" di assistiti (fino a un massimale di 1500), ed ha una funzione di "filtro"(*gatekeeper*) all'accesso specialistico, nel senso che con poche eccezioni (ginecologia, psichiatria, odontoiatria, misurazione del visus) tutti i pazienti devono passare da lui prima di usufruire di prestazioni di secondo livello. Vi è un rapporto di libera scelta, personale e di fiducia fra medico e paziente, caratterizzato da una continuità della cura nel tempo che può durare diversi decenni.

I compiti del MMG comprendono la prevenzione individuale e familiare, la diagnosi, la cura e la riabilitazione, e tale attività si svolge sia in ambulatorio sia al domicilio del paziente. Egli lavora tradizionalmente da solo (è poco diffuso anche il supporto infermieristico), rispondendo all'esigenza di diffusione capillare sul territorio del servizio, ma negli ultimi anni si stanno sempre più

diffondendo, sotto l'impulso delle ultime convenzioni, diverse forme associative (cooperative, medicina di gruppo, in rete, in associazione).

Un medico con 1500 assistiti ha una media (calcolata su un anno) di 20-30 consultazioni al giorno, di cui 2-3 a domicilio. Il 60% riguarda donne, il 40% uomini (in prevalenza si tratta di persone anziane), ed è stato calcolato che in un anno ha almeno un contatto con circa il 70% dei propri assistiti e in 5 anni con il 90-95%.

Da quanto detto è possibile delineare alcune peculiarità della ricerca in MG. Le popolazioni che si possono coinvolgere sono molto estese, tanto da permettere di raggiungere anche con pochi medici numerosità ragguardevoli di soggetti (evidentemente in dipendenza dall'oggetto della ricerca stessa); non è selezionata per variabili demografiche, sociali, economiche, psicologiche o altro; gli assistiti vivono nel contesto della vita quotidiana, e dunque è possibile condurre studi sulle variabili cliniche ed extracliniche che ad esempio possono condizionare l'esito di un determinato intervento. Il MMG vede una vasta gamma di problemi, molti dei quali spesso non giungono all'osservazione dello specialista, e che possono dunque essere studiati solo in questo contesto; ha dunque la possibilità di studiare e documentare problemi orfani di conoscenza rispetto al contesto reale in cui si sviluppano, come l'anzianità, la cronicità, il disagio psichico, le aree di diseguaglianza/povertà o altro; oppure è in grado di studiare anche le fasi precliniche e gli esiti di situazioni complesse che verranno gestite nel momento acuto a livello ospedaliero. In altre parole il MMG si trova nel punto ideale di osservazione per studiare i fattori di rischio e l'impatto di strategie preventive; ha la possibilità di descrivere la storia naturale delle malattie e di seguire nel tempo coorti di pazienti che presentano un determinato problema, analizzandone non solo le storie ma anche i percorsi fra i vari livelli di assistenza. In Figura 3 sono mostrate alcune differenze tra la medicina generale e la specialistica.

Medicina generale

- problemi
- tutti i problemi non selezionati
- fase preclinica, clinica, esiti
- approccio olistico
- rapporto anche con i "sani"
- persona nel proprio ambiente di vita
- rapporto di fiducia
- rapporto simmetrico (negoziale)
- continuità assistenziale
- lavoro in genere isolato
- autonomia professionale
- strumenti di lavoro semplici

Medicina specialistica

- malattie
- malattie specifiche selezionate
- fase clinica, esiti
- approccio parcellizzato
- rapporto solo con i "malati"
- malato in ambiente estraneo
- fiducia nella "struttura"
- rapporto asimmetrico
- episodio assistenziale
- lavoro in équipe
- rapporto gerarchico
- tecnologia più sofisticata

Figura 3. Alcune caratteristiche dell'assistenza della medicina generale e specialistica

È soprattutto nel campo dei farmaci che il valore attribuito all'esperienza personale del MMG per quanto riguarda la valutazione dei benefici e dei rischi di un medicamento o di un intervento sanitario 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.

DAGLI RCT ALLA PRATICA CLINICA

Gli RCT rappresentano di certo *golden standard* degli studi terapeutici, come detto in precedenza, ma non sempre l'efficacia dimostrata nei trial clinici (*efficacy*) si traduce in efficacia nella pratica clinica (*effectiveness*).

In Tabella 3 sono sintetizzati in modo schematico i limiti delle conoscenze su un farmaco nel momento della sua immissione in commercio 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 hanno, in 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 1 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. Dunque, 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) per effetti indesiderati gravi che anche se rari ne rendevano inaccettabile il rapporto rischio/beneficio [Del Favero A, 1993]. 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.

Inoltre nei trial clinici vengono arruolati pazienti selezionati escludendo i cosiddetti soggetti a rischio quali anziani, bambini o donne in stato di gravidanza o allattamento, a meno che lo studio non sia rivolto specificamente a queste categorie di soggetti. In genere sono esclusi i pazienti affetti da più patologie, più o meno gravi; vengono a priori definiti i farmaci che possono o meno essere associati a quello oggetto dello studio; a priori si stabilisce per quale dose ed entro quanto tempo dall'inizio del trattamento si valuta l'effetto terapeutico, spesso accettando tale dose e periodo come quelli ottimali anche per periodi molto più prolungati; lo sperimentatore quasi sempre è pagato per

condurre il RCT e pone una attenzione molto maggiore nei riguardi di questi pazienti (elevata *compliance*); gli eventi avversi vengono notificati.

Nel mondo reale, invece, l'uso di un farmaco presenta caratteristiche differenti e molto più "reali". Il farmaco viene somministrato, per dosi e per periodi non sempre definibili a priori, a soggetti che differiscono per sesso, età, etnia, abitudini di vita, capacità di capire, *compliance*, comorbidità, prescrizioni terapeutiche. Il paziente non può essere monitorato con la stessa attenzione di un RTC ed il medico stesso non può dedicare al suo paziente lo stesso tempo che gli dedicherebbe nell'ambito di un RCT.

Tabella 3. Principali differenze tra studi clinici randomizzati e la 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

Capitolo 4

OBIETTIVO DELLA TESI

4.1 OBIETTIVO DELLA TESI

Il ruolo del Medico di Medicina Generale va acquisendo un'importanza sempre maggiore in ragione della crescente complessità del rapporto tra domanda ed offerta, bisogni e risorse disponibili.

Il governo delle cure primarie, ossia la ricerca delle modalità e degli strumenti attraverso cui stimolare ed implementare fenomeni di appropriatezza e pratiche di medicina basata sulle prove d'efficacia, costituisce attualmente una delle priorità dei *decisor makers*. Nello specifico gli obiettivi delle Regioni e Aziende Sanitarie in tema di medicina generale possono essere così riassunti:

- a. responsabilizzazione dei medici di medicina generale sulle implicazioni economiche e sanitarie dei propri comportamenti in termini di appropriatezza e di spesa;
- b. sviluppo di un sistema di programmazione e controllo dell'attività a livello di medici di medicina generale sia sulla loro produzione che sui consumi dei propri assistiti;
- c. incremento della omogeneità delle risposte sanitarie date alla popolazione di riferimento e crescita culturale complessiva della categoria;
- d. integrazione con altri ambiti di cura a livello aziendale.

Tuttavia l'accordo tra le Aziende e la medicina generale è storicamente visto dalla classe medica come sinonimo di controllo del tetto di spesa per la farmaceutica, la diagnostica, i ricoveri o gli accessi al pronto soccorso. L'introduzione del sistema di *reporting* ed, in alcune realtà, del budget per gli assistiti, sono troppo spesso vissuti dai MMG come un "attentato" alla loro libera professione in quanto, dal loro punto di vista, tesi esclusivamente a "monetizzare" la salute. Infatti se è vero che a volte i decisori "ignorano" i reali bisogni di salute della popolazione assistibile (fondamentale nel processo di *priority setting*), dall'altra a volte il MMG "ignora" le implicazioni cliniche ed economiche legate ai processi di cura scelti, non considerando che, a fronte di risorse limitate, le sue scelte sottraggono i benefici ad altri (costo-opportunità).

La presente tesi si propone di fornire degli strumenti attraverso cui valutare ed implementare l'appropriatezza nella pratica clinica. Il nostro punto di partenza è la forte convinzione che perché si possa realizzare la diffusione di comportamenti efficaci ed appropriati (intesi come la capacità di assicurare, utilizzando le risorse disponibili in modo efficiente, servizi e prestazioni efficaci) è necessario prevedere contemporaneamente un processo *top down* che garantisca omogeneità delle scelte e delle linee di indirizzo (divulgazione delle linee guida) e *bottom up* volto a garantire la

partecipazione dei professionisti e la loro condivisione ai processi adottati. Questo perché non sempre l'applicazione puntuale delle linee guida comporta un impegno appropriato delle risorse, se queste non vengono adattate al contesto locale.

A tale scopo sono stati analizzati i comportamenti prescrittivi della medicina generale campana focalizzando l'attenzione sulle tre aree terapeutiche a maggiore impatto socio-economico: gastrointestinale, diabetologica e cardiovascolare.

La **Parte A** della tesi presenta uno studio volto ad analizzare le attuali modalità di gestione delle patologie acido-correlate, valutando l'efficienza dei processi di cura scelti dal MMG.

La **Parte B** presenta lo studio farmaco-epidemiologico della malattia diabetica, atto a stimare la prevalenza del diabete farmaco-trattato nella Regione Campania, valutarne i profili di trattamento e stimarne i costi.

La **Parte C** presenta un quadro dell'appropriatezza prescrittiva in prevenzione cardiovascolare realizzato attraverso l'analisi epidemiologica della popolazione in trattamento con statine, focalizzando l'attenzione sul problema dell'aderenza al trattamento.

Si ritiene che studi di questo tipo possano costituire un importante fonte di informazioni, utile, sia per i decisori locali, che, valutando e stimando i bisogni della sanità, possono in modo più razionale pianificare e fornire cure sanitarie, sia per i MMG che, attraverso un processo di autoanalisi e confronto tra pari, possono migliorare la qualità delle cure offerte, in termini di efficacia ed efficienza, generando un consumo di risorse più appropriato.

Capitolo 5

RISULTATI

PARTE A
STUDIO DI.RE.CA
Dispepsia e Reflusso gastroesofageo
in CAmpania

5.1(A) RATIONALE

Negli ultimi anni si è osservato, nei paesi sviluppati, un marcato aumento dei disturbi funzionali del tratto gastrointestinale superiore con incremento di prevalenza di patologie come la malattia da reflusso gastroesofageo e la dispepsia. Sebbene siano patologie comunemente diffuse e rappresentate in tutte le fasce d'età, la varietà di presentazione clinica, le scarse correlazioni tra sintomi, reperti clinici e gravità del quadro, rendono pressoché impossibile una accurata raccolta, selezione ed elaborazione dei dati epidemiologici. La stima di prevalenza di tali patologie è difficile dato che solo i pazienti con i sintomi più severi si rivolgono al medico; ciò determina una sicura e importante sottostima del reale impatto nella popolazione.

In media il 30% della popolazione generale lamenta disturbi del canale alimentare con percentuali del 42% nella popolazione statunitense e del 35% in quella italiana. Recenti ricerche epidemiologiche riportano una prevalenza del 15-25% per la MRGE e del 15-40% per la dispepsia [Agreus L et al, 1995; Agreus L et al, 2005]. In particolare, uno studio epidemiologico condotto in un'area rurale del Sud d'Italia, utilizzando un questionario sintomatologico a risposta multipla inviato ad una popolazione campione di 1300 soggetti su un totale di 51340 soggetti, ha riportato una prevalenza dei sintomi di MRGE del 22,7% e di quelli di dispepsia del 23,6% [Giolitto G et al, 2004]. Questi dati sottolineano il notevole impatto sulla salute pubblica di queste patologie, sia per l'elevata prevalenza sia per la natura cronica e ricorrente dei sintomi.

LA MALATTIA DA REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO (MRGE)

La Malattia da Reflusso Gastro-Esofageo (MRGE) è una sindrome clinica caratterizzata da un complesso di sintomi aventi come determinante patogenetico il fenomeno del reflusso, cioè il passaggio di una parte del contenuto gastrico nell'esofago, con conseguente azione irritativa sulla sua mucosa. Il quadro clinico della malattia risulta eterogeneo in quanto sintomi *tipici* altamente specifici (pirosi retrosternale e rigurgito) si presentano spesso associati a sintomi cosiddetti *atipici* che possono riguardare l'esofago (dolore toracico non-cardiaco), il distretto oro-faringeo (disfagia, raucedine) o le vie aeree (tosse secca, crisi asmatiche). Le manifestazioni cliniche tipiche, ed in particolare la piroso, sono piuttosto frequenti, con una prevalenza che va dal 5-7% nella popolazione generale fino a raggiungere punte del 30% in gruppi selezionati di pazienti, con altri sintomi a carico

dell'apparato digerente (ad esempio quelli dispeptici). I sintomi atipici possono essere presenti, invece, nel 20-30% dei pazienti con MRGE.

La MRGE fu riconosciuta come problema clinico rilevante già nel 1935 da Wimklesstein e fu identificata quale causa di esofagite nel 1946 da Allison [*Wimklesstein, 1935*]. Nel mondo occidentale, circa il 59% dei soggetti adulti mostra, seppur occasionalmente, i sintomi di MRGE [*Locke et al, 1997*]. Una stima precisa della prevalenza della malattia risulta tuttavia ancora non disponibile dato che solo i pazienti con una sintomatologia più severa decidono di consultare il medico (di medicina generale e/o specialista).

L'epidemiologia della malattia da reflusso gastro-esofageo è paragonabile ad un iceberg (iceberg di Castell) (Figura 4). La base dell'iceberg include la maggior parte dei pazienti, circa il 60%, che hanno sintomi moderati e sporadici. Si tratta di pazienti che in genere non consultano il medico e controllano la propria sintomatologia con l'autoprescrizione di antiacidi. La parte intermedia della piramide è rappresentata da quei pazienti, circa il 25%, che hanno sintomi persistenti per i quali consultano il medico e necessitano di terapia farmacologica. La punta dell'iceberg è costituita da quei pazienti, circa il 5%, con malattia grave o complicata (stenosi, emorragia, esofago di Barrett, adenocarcinoma) che necessitano di terapie potenziate [*Jones R et al, 1992*].

Secondo le linee guida internazionali, il riscontro di sintomi tipici, lievi o saltuari o stagionali o di recente comparsa, in pazienti che non presentano evidenti fattori di allarme, autorizza ad instaurare una terapia medica di breve termine con farmaci tipo: inibitori di pompa protonica (IPP), antagonisti dei recettori istaminergici (antiH2) e antiacidi, senza necessità di eseguire indagini diagnostiche. Nel caso in cui si abbiano sintomi tipici, di notevole severità o continui e presenti da lungo tempo, è consigliabile eseguire un'indagine esofagogastroduodenoscopica (EGDS) per valutare l'eventuale presenza di esofagite prima di impostare il trattamento. Può essere indicata anche una Phmetria delle 24 ore, per valutare il grado di esposizione acida della mucosa esofagea e per fornire una terapia mirata [*Talley NJ et al, 1992*].

La malattia da reflusso gastro-esofageo

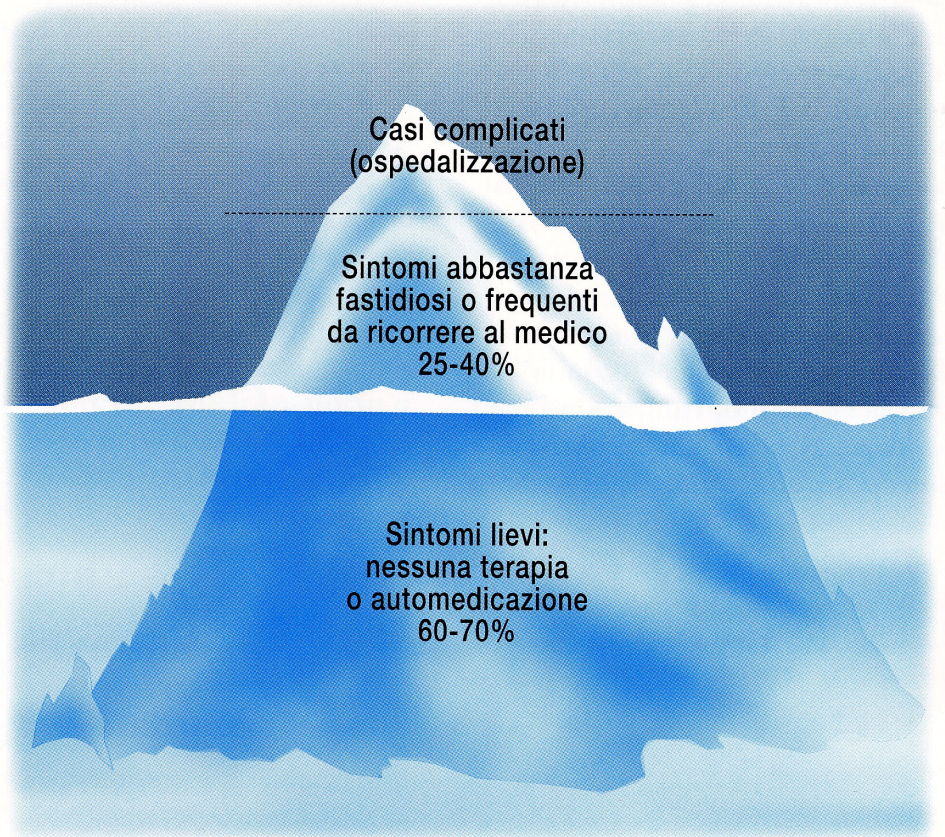


Figura 4. L'iceberg di Castell

LA DISPEPSIA

La dispepsia è una sindrome caratterizzata da un insieme di sintomi, episodici o persistenti, localizzati prevalentemente all'addome superiore [Stanghellini V et al, 1996].

Sulla base delle caratteristiche sintomatologiche, la dispepsia quando non è stata ancora sottoposta ad una valutazione diagnostico- strumentale (dispepsia non-investigata), può essere suddivisa in tre sottogruppi: 1) dispepsia simil-ulcerosa (**DSU**) in presenza di dolore o bruciore localizzato alla parte centrale dell'addome superiore; 2) dispepsia simil-motoria (**DSM**) in presenza di spiacevole o fastidiosa sensazione non dolorosa localizzata al centro dell'addome superiore caratterizzata o associata con ripienezza dell'addome superiore, sazietà precoce, meteorismo o nausea; 3) dispepsia aspecifica (**DA**) in cui non vi è prevalenza né dei sintomi che caratterizzano la dispepsia simil-motoria e né di quelli che caratterizzano la dispepsia simil-ulcerosa.

Fornire una stima, seppur approssimativa, della prevalenza della dispepsia nella popolazione generale è stato problematico visto che, per lungo tempo, è mancata una definizione valida a livello internazionale. L'impatto socio-economico del disturbo dispeptico è, però, elevato dal momento che le consultazioni mediche dovute a tali sintomi rappresentano dal 2-4% al 9% di tutte le visite di medicina generale e che solo un quarto dei soggetti con sintomi dispeptici si rivolge al medico (13,14). Uno studio osservazionale effettuato nel 1992 nella contea di Olmsted (Minnesota USA), utilizzando un campione di soggetti selezionati dalle liste elettorali, riportava una prevalenza della dispepsia del 26% con il 16% di soggetti affetti da dispepsia simil-ulcerosa. Tale studio riportava, anche, un'incidenza annuale di dispepsia intorno all'1-8% [Delgado-Aros S et al, 2004]. Lo studio dimostra assenza di differenza tra i due sessi ed un picco di maggiore frequenza tra i 45 e i 50 anni. Inoltre, nel complesso delle sindromi dispeptiche, quelle funzionali vere e proprie rappresentano il 30-40% [Dent J et al, 2005]

Clinicamente la sindrome dispeptica è caratterizzata da una grande variabilità di presentazione.

Sostanzialmente i sintomi si identificano in due gruppi:

- 1) manifestazioni di tipo doloroso ("pain" dagli anglosassoni);
- 2) manifestazioni di tipo non doloroso ("discomfort" degli anglosassoni) che comprendono pesantezza, ripienezza post-prandiale, digestione prolungata, sazietà precoce, sensazione di tensione gastrica, nausea, vomito [Locke et al, 1997].

Le linee guida internazionali raccomandano strategie di approccio diversificate secondo le modalità di presentazione della patologia [Klinkenberg-Knol E et al, 1993; Kenneth R et al, 2005]. Nei soggetti con età minore di 45 anni, con prima comparsa sintomatologica ed in assenza di sintomi di allarme (anemia, vomito, calo ponderale), è indicato un approccio terapeutico-empirico con farmaci antisecretori – inibitori della pompa protonica (IPP) o antagonisti dei recettori istaminergici (antiH2) – e procinetici. In questi soggetti sarebbe inoltre indicato effettuare un test per la ricerca dell'infezione da *Helicobacter pylori* e trattare in caso di positività. Invece l'approccio diagnostico è da riservare ai soggetti che non rispondono alla terapia o con recidiva sintomatologica alla sospensione della stessa, se l'età è maggiore di 45 anni e/o in presenza di sintomi di allarme.

CONSIDERAZIONI ECONOMICHE

La gestione di soggetti affetti da patologie acido-correlate implica un notevole consumo di risorse sanitarie in termini di ospedalizzazioni, visite mediche, procedure diagnostiche e impiego cronico di farmaci.

Dal punto di vista dell'SSN, esse sono una delle voci di spesa maggiore data l'elevata prevalenza nella popolazione ed il costo dei vari farmaci e accertamenti necessari.

Dal punto di vista del medico di medicina generale, tali patologie rappresentano un complesso problema di diagnosi differenziale e spesso la scelta di percorso diagnostico viene determinata dalla disponibilità locale di accesso ad un eventuale esame più che dalla sua effettiva appropriatezza.

Dal punto di vista dello specialista, data la complessità e numerosità degli esami oggi disponibili per la corretta diagnosi della MRGE, una adeguata selezione del paziente prima di giungere alla propria osservazione ed una riduzione delle richieste di esami non appropriati determinerebbe una aumentata disponibilità verso quei pazienti veramente meritevoli di accertamenti di secondo livello.

Esistono oggi in letteratura numerosi esempi gestionali della MRGE e dispepsia che, schematicamente, possono essere ricondotti a tre proposte di percorso:

1. Eseguire esami strumentali o di laboratorio prima di iniziare la terapia.
2. Lasciare al giudizio clinico complessivo del MMG la scelta se iniziare una terapia empirica sintomatica (ricorrendo a farmaci anti-H2, antiacidi, procinetici o inibitori di pompa protonica) od inviare il proprio paziente ad eseguire esami diagnostici specifici.

3. Scegliere fra terapia empirica sintomatica od esecuzione rapida di specifici test diagnostici basandosi sulla presenza o meno di fattori di rischio per una patologia organica severa.

Tutti e tre i percorsi, pur con molti meriti, presentano anche diversi punti di criticità che ne impediscono una vasta applicazione pratica: l'impossibilità, almeno nella nostra realtà sanitaria, di eseguire rapidamente, a tutti i pazienti che li richiedono, test diagnostici (quale l'endoscopia); la difficoltà del MMG ad orientarsi tra le diverse possibilità diagnostiche; la mancanza di una valutazione precisa del reale peso dei vari fattori di rischio; il notevole consumo di risorse sanitarie che ne deriva in termini di ospedalizzazioni, visite mediche, procedure diagnostiche e impiego cronico di farmaci.

In tale quadro un ruolo fondamentale è svolto dal medico di medicina generale che ha la responsabilità di operare delle scelte relative alla migliore modalità di approccio per tali patologie, cercando di bilanciare le richieste di benessere del paziente con le scarse risorse a sua disposizione.

5.2 (A) OBIETTIVO DELLO STUDIO

Con queste premesse abbiamo strutturato uno studio osservazionale i cui risultati potessero essere anche utilizzati ai fini informativi nell'ambito di un progetto di educazione continua sostenuto dal nostro Centro di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II" di concerto con la Gastroenterologia del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale della stessa Università.

Scopo dello studio è stato realizzare un quadro delle opinioni del medico di medicina generale (MMG) riguardo i criteri di gestione clinica del paziente con MRGE e/o dispepsia; analizzare gli schemi di gestione del paziente che poi sono realmente applicati nella pratica clinica dal MMG; valutare i fattori che più influenzano la scelta della modalità di approccio (terapeutico-empirico e diagnostico) preferita dal MMG; valutare l'efficienza del percorso scelto dal medico. Come obiettivo primario ci siamo proposti, inoltre, di stimare i costi diretti derivanti dal comportamento prescrittivo del MMG campano a seguito della valutazione di pazienti nuovi (soggetti che per la prima volta gli riferiscono sintomi attribuibili alla patologia in studio) e recidivi (soggetti che ritornano lamentando nuovamente i sintomi) affetti da MRGE o dall'associazione MRGE e dispepsia identificata nelle tre varianti (dispepsia simil-ulcerosa, dismotoria e aspecifica). Obiettivi secondari sono stati evidenziare il peso delle diverse voci di costo (diagnostica, farmaci, visite mediche) sul costo totale per ciascun gruppo

(nuovo e recidivo) e valutare le eventuali relazioni intercorrenti tra i costi e le caratteristiche cliniche e socio-demografiche dei pazienti. L'interesse per uno studio di questo tipo nasce dalla carenza di dati a questo riguardo in Italia e dalla scarsa significatività che studi condotti in altri paesi possono avere nel contesto istituzionale e organizzativo della sanità e della società italiana.

5.3 (A) METODI

DISEGNO DELLO STUDIO

Il presente studio stima i costi del trattamento attribuibili alla malattia da reflusso gastroesofageo nella prospettiva della società.

Esso si configura come uno studio:

- osservazionale, in quanto l'obiettivo è la descrizione di una patologia;
- di prevalenza, perché considera i casi nuovi e recidivanti;
- di tipo *bottom-up*, in quanto il consumo di risorse indotto dalla malattia è stato misurato ripercorrendo analiticamente il percorso terapeutico/empirico e quello diagnostico/strumentale dei pazienti arruolati.

Da un punto di vista metodologico le diverse fasi dello studio possono essere così schematizzate:

- selezione dei MMG
- selezione dei pazienti
- Identificazione delle covariate
- Identificazione, stima e valutazione dei costi

Selezione dei MMG

Sono stati coinvolti MMG afferenti a cinque diverse ASL della regione Campania (ASL AV1, ASL BN1, ASL NA3, ASL NA5 e ASL SA1). Al fine di costituire un campione rappresentativo della medicina generale regionale, è stata richiesta la partecipazione di un numero compreso tra 50 e 60 MMG per ASL.

I criteri alla base di questa selezione sono stati:

- a. l'esistenza di un sistema informativo
- b. la dislocazione territoriale

c. la disponibilità a collaborare

A ciascun medico è stato richiesto di compilare una *scheda medico* che consentisse il recupero di alcuni dati utili: età, sesso, anni di laurea, anni di convenzione, numero di assistiti ecc. (Allegato 1)

Selezione dei pazienti

Sono stati arruolati pazienti con sintomi da reflusso gastroesofageo che, nel mese di giugno 2004, si sono recati per tale sintomatologia dal proprio medico curante. Sono stati selezionati sia i **nuovi** casi (soggetti che per la prima volta si rivolgevano al medico per la sintomatologia in studio) sia i **recidivanti** (soggetti che ritornavano dal proprio medico lamentando nuovamente sintomi da reflusso). A ciascun medico si è richiesto di arruolare un numero massimo di 15 soggetti e, per ciascuno di essi, di compilare una scheda raccolta dati, *scheda paziente* (Allegato 2).

Per reflusso gastroesofageo si è accettata la seguente definizione: presenza di pirosi retrosternale e/o rigurgito.

Tra i pazienti selezionati sono stati inclusi anche soggetti con sintomi dispeptici associati alla sintomatologia da reflusso. Per dispepsia si è accettata la seguente definizione: dolore cronico o ricorrente localizzato nei quadranti superiori dell'addome. In particolare sono state identificate tre categorie di dispepsia:

- dispepsia simil-ulcerosa (DSU), caratterizzata da bruciore e/o dolore epigastrico;
- dispepsia simil-motoria (DSM), in cui sono prevalenti sintomi quali ripienezza post-prandiale, sazietà precoce, gonfiore epigastrico, nausea e vomito;
- dispepsia aspecifica (DA), identificata come la forma di dispepsia in cui nessuno dei sintomi sopra indicati è prevalente.

Protocollo di studio

Lo studio prevedeva tre fasi:

- *Prima fase (le opinioni del MMG)*

Nella prima fase erano distribuite a ciascun MMG partecipante allo studio delle schede-questionario che consentissero l'identificazione delle caratteristiche del medico (età, sesso, numero di pazienti assistiti, anni di convenzione) e le sue opinioni relative alla gestione della MRGE e/o dispepsia (DSU, DSM, DA). In tale fase l'obiettivo era l'analisi delle opinioni riguardo le modalità di trattamento e le

variabili che indirizzano il MMG alla scelta di un approccio rispetto ad un altro (confronto tra trattamento terapeutico-empirico e diagnostico).

➤ *Seconda fase (i comportamenti reali del MMG)*

Nella seconda fase sono state raccolte informazioni con l'ausilio di una scheda, di un campione di pazienti che afferiva all'ambulatorio del MMG, in un periodo definito (30 giorni). In tale fase si è cercato di valutare i comportamenti reali del MMG.

➤ *Terza fase (follow-up)*

Nella terza fase sono state raccolte informazioni di outcome su di un campione selezionato di soggetti arruolati durante la seconda fase. I dati raccolti si riferiscono ad un periodo di follow-up di 12 mesi. In questa fase si è valutata l'efficacia del percorso terapeutico e/o diagnostico scelto dal MMG.

Strumenti di raccolta dati

Nella prima fase i medici hanno compilato una scheda (**scheda-medico**) caratterizzata da due sezioni di raccolta dati:

- a)** informazioni generali riguardanti il medico: sesso, età, anno di laurea, anno di convenzione, numero di assistiti, specializzazione;
- b)** questionario relativo alle opinioni dei medici di medicina generale su:
- il comportamento (approccio terapeutico o diagnostico) da tenere nei confronti della MRGE e della dispepsia nel paziente con prima comparsa sintomatologica ed in quello con ricomparsa dei sintomi;
 - i fattori che influenzano la scelta del tipo di approccio (richiesta di soluzione da parte del paziente, età del paziente, tipo di sintomatologia, intensità e/o frequenza della sintomatologia, compliance del paziente, certezza diagnostica, rischio di complicanze, efficacia dei farmaci, impegno di budget, tempi di prenotazione della diagnostica strumentale, disponibilità di strutture per la diagnostica strumentale);
 - i farmaci che riteneva più opportuno utilizzare nelle diverse sindromi cliniche.

I dati ottenuti in questa prima fase sono serviti a realizzare un quadro sulle opinioni del MMG riguardo alle modalità di gestione di tali patologie.

Nella seconda fase i medici hanno compilato una scheda (**scheda-paziente**), per ogni paziente che si presentava in ambulatorio lamentando sintomi dispeptici e/o da MRGE (Allegato 2). Essa è stata strutturata in varie sezioni in cui erano inseriti dati su:

- a)** informazioni generali del paziente (iniziali del nome e cognome, sesso, titolo di studio e occupazione);
- b)** fattori individuali (familiari e personali): sintomi di allarme, abitudini, sintomi correlati, strumenti diagnostici impiegati e il tipo o i tipi di farmaci scelti (vedi elenco dopo).

I dati ottenuti in questa seconda fase sono serviti a realizzare un'indagine sugli schemi che sono realmente applicati dai MMG nella patologia dispeptica e/o da MRGE.

I medici sono stati istruiti ad includere almeno 15 pazienti che sono stati poi divisi in due gruppi in base al metodo di approccio, terapeutico-empirico o diagnostico.

Nell'ambito del trattamento terapeutico-empirico sono stati considerati tutti i pazienti che durante la visita medica avevano ricevuto almeno una prescrizione di uno dei seguenti farmaci: antiacidi, anti-H2, IPP, procinetici.

Per quanto riguarda l'approccio diagnostico sono stati considerati tutti i pazienti che avevano ricevuto durante la visita medica almeno una prescrizione per una delle seguenti opzioni: visita specialistica allergologica; ricerca *Helicobacter pylori* con Breath Test, con esame sul siero o su feci; Rx esofago, stomaco e duodeno; esofagogastroduodenoscopia (EGDS); istologia esofagea, gastrica e duodenale; pHmetria esofagea; manometria esofagea ed ecografia dell'addome.

Nella terza fase, si è chiesto al MMG di compilare una scheda monitoraggio paziente (Allegato 3 e 4), registrando i dati relativi all'efficacia delle decisioni adottate. Quest'ultima è stata compilata solo per un campione di 120 pazienti suddivisi in due gruppi: 60 soggetti che erano stati indirizzati dal proprio medico ad un percorso diagnostico e 60 soggetti indirizzati ad un percorso terapeutico empirico. La selezione è stata eseguita mediante una randomizzazione stratificata per sesso e per età dalle schede paziente, compilate nella seconda fase. In questa procedura non tutti i MMG coinvolti nello studio hanno compilato questa scheda ma solo i curanti dei pazienti selezionati.

IDENTIFICAZIONE DELLE COVARIATE

Sono state identificate le seguenti covariate estrapolate dalle *schede paziente* compilate dal MMG:

- Socio-demografiche
- Anamnestiche personali (neoplasie del tratto gastroenterico, endocrinopatie, diabete mellito, uso cronico di FANS)
- Anamnestiche familiari (familiarità positiva per cancro gastrico, familiarità positiva per diabete mellito)
- Presenza di sintomi considerati rilevanti o di allarme per le patologie in studio (anemia, calo ponderale, disfagia, anoressia e vomito ricorrente)
- Informazioni cliniche (pregressi episodi dispeptici e/o da MRGE, abitudini di vita)
- Altri sintomi che possono essere correlati alla patologia in studio (asma, raucedine, tosse e sintomi cardiaci)

IDENTIFICAZIONE, STIMA E VALUTAZIONE DEI COSTI

Per la determinazione dei costi diretti sono state identificate, misurate e valorizzate le risorse sanitarie assorbite dalla malattia.

Tra i consumi sanitari sono stati presi in considerazione le visite specialistiche, gli esami strumentali e di laboratorio e il consumo di farmaci.

Per la valorizzazione delle visite specialistiche, degli esami strumentali e di laboratorio si è scelto di utilizzare le tariffe contenute nel nomenclatore tariffario delle prestazioni ambulatoriali specialistiche (D.M. 22 luglio 1996).

I costi unitari utilizzati sono stati riportati in Tabella 4.

Per la valorizzazione del consumo di farmaci, la dose giornaliera prescritta a ciascun paziente è stata moltiplicata per il corrispondente prezzo scontato (DL156/2004) riportato nel sito www.federfarma.it relativo all'anno 2005. Sono stati inclusi nel valore medio del costo totale anche i costi dei farmaci non rimborsati dal SSN.

Tutti i costi sono stati calcolati ed espressi in euro.

Tabella 4. Costi unitari delle prestazioni diagnostiche

PRESTAZIONE	TARIFFA (€)
<i>Visite specialistiche</i>	20.66
<i>Esami strumentali §</i> <ul style="list-style-type: none"> • Rx esofago, stomaco e duodeno • Esofagogastroduodenoscopia* • Istologia esofagea, gastrica e duodenale • pHmetria esofagea • Manometria esofagea • Ecografia addome 	50.10 63.91 46.48 81.60 67.14 60.43
<i>Esami di laboratorio</i> Ricerca Helicobacter con: <ul style="list-style-type: none"> • Breath Test • Esame su siero • Esame su feci 	13.94 8.16 4.44

§ sono riportati solamente gli esami più richiesti

* è riportata la media pesata

ANALISI STATISTICA

Le schede raccolta dati (*scheda medico, scheda paziente, scheda monitoraggio paziente*) compilate dal MMG sono state trasferite su supporto informatico. E' stato creato un database mediante l'utilizzo del programma Microsoft Access che poi è stato analizzato statisticamente. Tutte le variabili relative ai MMG sono state espresse come media \pm deviazione standard (DS) o percentuali. Le principali caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei pazienti, espresse come dati qualitativi, sono state analizzate riportando le frequenze assolute e relative per l'intero campione e per i due sottogruppi considerati (nuovo e recidivo). I confronti tra percentuali sono stati calcolati con il *chi quadro test*, quando appropriato.

Le variabili quantitative, nonché le risorse consumate e le varie voci di costo analizzate, sono state descritte mediante il calcolo dei valori medi \pm errore standard (ES). Il costo medio per paziente si riferisce al singolo episodio in quanto l'orizzonte temporale scelto per la rilevazione è stato un mese. Le differenze di medie sono state calcolate con il *test t di Student* nel caso di variabili con distribuzione gaussiana, altrimenti con il *test non parametrico di Mann-Withney*. Per identificare i fattori in grado di spiegare la variabilità del costo medio per la MRGE è stata utilizzato il *Bootstrap*. Come parametri sono state utilizzate le seguenti variabili socio-demografiche e cliniche: età, sesso, severità della sintomatologia, approccio scelto dal MMG (diagnostico o terapeutico).

Tutte le analisi sono state elaborate con il pacchetto statistico SPSS 12.

La significatività statistica è stata posta con errore di tipo $\alpha < 0.05$. Il test di significatività sottintende sempre un'ipotesi nulla (non vi è differenza tra il risultato derivante dal campione in studio e il vero valore della popolazione di riferimento). Esso risponde alla domanda: *è il caso o la fluttuazione di campionamento una spiegazione verosimile della discrepanza tra il risultato campionario e il vero valore della popolazione sotto l'ipotesi nulla?* Una risposta affermativa - una discrepanza che verosimilmente si verifichi per variazioni casuali- indica che il risultato del campione è compatibile con l'asserzione che il campionamento è eseguito da una popolazione in cui è valida l'ipotesi nulla. Questo è il significato di "statisticamente non significativo". Una risposta negativa - una discrepanza che inverosimilmente si verifica per variazione casuale- indica che il risultato campionario non è compatibile con l'asserzione che il campionamento è eseguito da una popolazione in cui è valida l'ipotesi nulla. Questo è il significato di "statisticamente significativo". Specificando un livello di significatività pari al 5%, dunque, un ricercatore stabilisce che è disposto a correre il rischio

di una probabilità del 5% di rifiutare erroneamente la sua ipotesi nulla, quando in realtà è vera. Per i ricercatori è usuale indicare il risultato ed il livello di significatività simultaneamente con l'espressione: "statisticamente significativo" ($p < 0.05$) o "statisticamente non significativo" ($p > 0,05$).

SCHEDA MEDICO

Codice medico

Sesso M F

Età

Anno di laurea

ASL appartenenza

Anno di convenzione

Num. assistiti

Specializzazione in

Attività svolta in località:

Rurale

Urbana

Allegato 1. Scheda medico

Sintomi rilevanti o di allarme del paziente:

- Anemia
- Calo Ponderale
- Disfagia
- Anoressia
- Vomito ricorrente

Alcool _____ /unità/ die

Una unità (1) = ¼ litro di birra, un bicchiere di vino, 25cc di superalcolico

Caffè _____ /unità/ die

Una unità (1) = 1 tozzina di caffè/ una tazza di tea

Fumatore SI NO

Numero sigarette/die **Da anni**

Ex. Fumatore (> 2 anni) SI NO

Sintomatologia	Assente*	Lieve*	Moderato*	Severo*
Bruciore retrosternale e/o ngurgito (reflusso gastroesofageo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bruciore e/o dolore epigastrico (dispepsia simil-ulcerosa)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sazietà precoce e/o pienezza postprandiale e/o distensione addominale etc. (dispepsia simil-moturia)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tutte le forme di dispepsia in cui non è prevalente nessuno dei sintomi indicati nelle definizioni precedenti (dispepsia aspecifica)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

***Lieve**= causa di un minimo disagio; **Moderato**= chiaramente presente e fastidioso; **Severo**= non permette di svolgere le normali attività

Sono stati rilevati altri sintomi che possono essere correlati alle patologie in studio?

- Asma
- Raucedine
- Tosse

- Sintomi cardiaci (cardiopalmi, aritmie ecc.)

Il paziente è per le patologie in studio:

- Nuovo
- è già stato visitato per lo stesso motivo e risponde alla terapia
- è già stato visitato per lo stesso motivo e non risponde alla terapia

Se il paziente è stato già visitato, indicare il percorso seguito:

- Diagnostico
- Terapeutico/Empirico

Attualmente quale tipo di approccio ritiene essere il più indicato?

- Diagnostico
- Terapeutico/Empirico

Se ritiene necessario impiegare gli strumenti diagnostici, specificare quali:
(Può essere indicata anche più di una risposta)

- Visita specialistica gastroenterologica
- Visita specialistica ORL
- Visita specialistica Pneumologica
- Visita specialistica Allergologica
- Ricerca Helicobacter con Breath Test
- Ricerca Helicobacter con Esame su Siero
- Ricerca Helicobacter con Esame su Feci
- Rx Esofago, Stomaco e Duodeno
- Esofagogastroduodenoscopia
- Istologia esofagea, gastrica e duodenale
- pHmetria esofagea
- Manometria Esofagea
- Ecografia Addome

Nell'intervallo di attesa antecedente alle opzioni diagnostiche indicate nel punto precedente ha prescritto una terapia?

- SI (compilare la tabella successiva)
- NO

Nel caso in cui scelga il trattamento Terapeutico / Empirico, indicare in stampatello:

Da compilare anche se ha risposto SI alla domanda precedente

FARMACO (nome del principio attivo se possibile) & FORMULAZIONE (cpr, gocce etc)	Dose unitaria	Frequenza (es. 1 <u>vv</u> / die)	Via di somministrazione	Durata terapia (in settimane)

Ha indicato il ricovero ospedaliero?

- SI
- NO

Ha indicato il day-hospital?

- SI
- NO

Diagnosi conclusiva _____

Indicare eventualmente se diagnosi di *certezza* o di *sospetto*.

Allegato 2. Scheda paziente



**SCHEDA MONITORAGGIO
PAZIENTE**

PAZIENTE CHE HA SEGUITO UNA TERAPIA EMPIRICA

Codice medico	<input type="text"/>	Codice paziente	<input type="text"/>
Iniziali paziente	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Data della visita
	<small>COGNOME</small>	<small>NOME</small>	<small>GG</small> / <small>MM</small> / <small>AA</small>

N di visite ambulatoriali effettuate sul paziente per le patologie in oggetto a partire dalla data di inizio studio	<input type="text"/>
---	----------------------

1. Il paziente quale sintomatologia presentava:

- Bruciore retrosternale e/o rigurgito (reflusso gastroesofageo)
- Bruciore epigastrico e/o dolore epigastrico (dispepsia simil-ulcerosa)
- Sazietà precoce e/o ripienezza postprandiale e/o distensione addominale e/o nausea e/o eruttazioni (dispepsia simil-motora)
- Tutte le forme di dispepsia in cui non è prevalente nessuno dei sintomi indicati nelle definizioni precedenti (dispepsia aspecifica)

2. Il paziente ha rispettato le indicazioni terapeutiche per dosaggio e tempo di trattamento?

- SI (vai alla domanda n.6)
- NO, ha sospeso il trattamento Motivo
- NO, ha modificato il trattamento Motivo

3. Per quanto tempo (in settimane) il paziente si è attenuto agli schemi terapeutici prescritti?



4. Nel caso in cui il paziente ha sospeso il trattamento, l'efficacia è stata:

- Assente
- Mediocre
- Sufficiente
- Buona
- Ottima

5. Nel caso in cui il paziente ha modificato il trattamento, indicare in stampatello:

FARMACO (nome del principio attivo se possibile) & FORMULAZIONE (es. gocce etc)	Dose unitaria	Frequenza (es. 1 mg / die)	Via di somministrazione	Durata terapia (in settimane)

6. L'efficacia del trattamento è stata:

- Assente
- Mediocre
- Sufficiente
- Buona
- Ottima

7. Nel caso in cui i sintomi siano scomparsi o ridotti, dopo la terapia si è avuta una recidiva?

- SI Indicare dopo quanto tempo (in settimane) _____
- NO (vai alla domanda n. 12)



8. E' stato necessario prescrivere un nuovo trattamento ?

- SI, ha prescritto la stessa terapia (vai alla domanda 9)
- SI, ha prescritto una diversa terapia
- NO (vai alla domanda n. 12)

9. Se ha prescritto una diversa terapia, indicare in stampatello:

FARMACO (nome del principio attivo se possibile) & FORMULAZIONE (comp, goccia etc)	Dose unitaria	Frequenza (es. 1 mg / die)	Via di somministrazione	Durata terapia (in settimane)

10. Dopo quanto tempo (in settimane) ha prescritto questo ~~trattamento~~ ?

Indicare il numero di settimane intercorse tra la fine del precedente e l'inizio del nuovo trattamento

11. L'efficacia di questo trattamento è stata:

- Assente
- Mediocre
- Sufficiente
- Buona
- Ottima



12. Il paziente ha dovuto iniziare un percorso diagnostico ?

- SI
- NO (vai alla domanda ~~n.14~~)

13. Quali delle seguenti opzioni diagnostiche è stata adottata ?

(Può essere indicata anche più di una risposta)

	PRESCRIZIONE	
	MMG	SPECIALISTA
Visita specialistica gastroenterologica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Visita specialistica COL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Visita specialistica Ematologica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Visita specialistica Allergologica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ricerca Helicobacter con Breath Test	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ricerca Helicobacter con Esame su Siero	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ricerca Helicobacter con Esame su Feci	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es Esofago, Stomaco e Duodeno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Esofago gastrroduodenoscopia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Itologia esofaga, gastrica e duodenale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Effluvia esofaga	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Manometria Esofaga	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eco grafia Addome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



14. Il paziente è stato visitato da specialisti per le patologie in studio?

- SI Indicare il numero totale di visite
- NO

15. Ospedalizzazioni SI NO

Numero

MOTIVO	TIPO DI RICOVERO	NUMERO DI GIORNI
	<input type="checkbox"/> DH <input type="checkbox"/> Ordinario	
	<input type="checkbox"/> DH <input type="checkbox"/> Ordinario	
	<input type="checkbox"/> DH <input type="checkbox"/> Ordinario	
	<input type="checkbox"/> DH <input type="checkbox"/> Ordinario	
	<input type="checkbox"/> DH <input type="checkbox"/> Ordinario	

16. Conosce la diagnosi?

- SI Specificare in stampatello _____
- NO

Indicare eventualmente se diagnosi di certezza o di sospetto



**SCHEDA MONITORAGGIO
PAZIENTE**

PAZIENTE CHE HA SEGUITO UN PERCORSO DIAGNOSTICO

Codice medico	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Codice paziente	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Iniziali paziente	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Data della visita	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	COGNOME		NOME				GG	MM	AA		

N di visite ambulatoriali effettuate sul paziente per le patologie in oggetto a partire dalla data di inizio studio

1. Il paziente quale sintomatologia presentava:

- Bruciore retrosternale e/o rigurgito (reflusso gastroesofageo)
- Bruciore epigastrico e/o dolore epigastrico (dispepsia simil-ulcerosa)
- Sazietà precoce e/o ripienezza postprandiale e/o distensione addominale e/o nausea e/o eruttazioni (dispepsia simil-motoria)
- Tutte le forme di dispepsia in cui non è prevalente nessuno dei sintomi indicati nelle definizioni precedenti (dispepsia aspecifica)

2. Il paziente è stato visitato da specialisti per le patologie in studio?

- SI Indicare il numero totale di visite
- NO



3. Quali delle seguenti opzioni diagnostiche è stata adottata?
(Può essere indicata anche più di una risposta)

	PRESCRIZIONE	
	MMG	SPECIALETA
Visita specialistica gastroenterologica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Visita specialistica ORL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Visita specialistica Pneumologica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Visita specialistica Allergologica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ricerca Helicobacter con Breath Test	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ricerca Helicobacter con Esame su Siero	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ricerca Helicobacter con Esame su Feci	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rx Esofago, Stomaco e Duodeno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Esofago gastroduodenoscopia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isotopia esofago, gastrica e duodenale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
pHmetria esofaga	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Manometria Esofaga	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eco grafia Addome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Conoscete la diagnosi fatta in base a tali visite e/o esami diagnostici?
Indicare eventualmente se diagnosi di certezza o di sospetto

- SI Specificare _____
 NO



5. Se è stata prescritta una terapia nell'intervallo di attesa antecedente agli esami diagnostici richiesti, il paziente ha:

- Osservato lo schema di terapia per dosaggio e durata
- Sospesa la terapia Indicare dopo quante settimane _____
- Non valutabile

6. Ospedalizzazioni SI NO

Numero

MOTIVO	TIPO DI RICOVERO	NUMERO DI GIORNI
	<input type="checkbox"/> DH <input type="checkbox"/> Ordinario	
	<input type="checkbox"/> DH <input type="checkbox"/> Ordinario	
	<input type="checkbox"/> DH <input type="checkbox"/> Ordinario	
	<input type="checkbox"/> DH <input type="checkbox"/> Ordinario	
	<input type="checkbox"/> DH <input type="checkbox"/> Ordinario	

7. Che tipo di terapia è stata adottata?

- Farmacologica
- Chirurgica



8. Nel caso in cui è stata utilizzata l'opzione terapia farmacologica, oppure nel periodo di attesa della terapia chirurgica, quale schema terapeutico ha utilizzato? indicare in stampatello:

FARMACO (nome del principio attivo se possibile) & FORMULAZIONE (cpr, gocce etc.)	Dose unitaria	Frequenza (es. 1 mg/die)	Via di somministrazione	Durata terapia (in settimane)

9. Il paziente ha:

- Osservato lo schema di terapia prescritta (vai alla domanda n.13)
- Sospeso la terapia prescritta Motivo _____
- Modificato la terapia prescritta Motivo _____
- Non valutabile (vai alla domanda n.13)

10 Per quanto tempo (in settimane) il paziente si è attenuto agli schemi terapeutici prescritti? _____

11 Nel caso in cui il paziente ha sospeso il trattamento, l'efficacia è stata:

- Assente
- Mediocre
- Sufficiente
- Buona
- Ottima



12 Nel caso in cui il paziente ha modificato il trattamento, quale schema è stato utilizzato? (indicare in stampatello):

FARMACO (nome del principio attivo se possibile) & FORMULAZIONE (compresse, ecc.)	Dose unitaria	Frequenza (es. 1 mg/die)	Via di somministrazione	Durata terapia (in settimane)

13 L'efficacia del trattamento è stata:

- Assente
- Mediocre
- Sufficiente
- Buona
- Ottima

14 Nel caso in cui i sintomi siano scomparsi o ridotti, dopo la terapia si è avuta una recidiva?

- SI Indicare dopo quanto tempo (in settimane)
- NO

15 Per tale recidiva è stato necessario prescrivere un nuovo trattamento?

- SI, ha prescritto la stessa terapia (vai alla domanda n. 18)
- SI, ha prescritto una diversa terapia
- NO



16 Se ha prescritto una diversa terapia, indicare in stampatello:

FARMACO (nome del principio attivo se possibile) & FORMULAZIONE (cpr, gocce etc.)	Dose unitaria	Frequenza (es. 1 mg/die)	Via di somministrazione	Durata terapia (in settimane)

17. Dopo quanto tempo (in settimane) ha prescritto questo trattamento?

Indicare il numero di settimane intercorse tra la fine del precedente e l'inizio del nuovo trattamento

18. L'efficacia di questo trattamento è stata:

- Assente
- Mediocre
- Sufficiente
- Buona
- Ottima

5.4 (A) PRIMA FASE

MEDICI PARTECIPANTI ALLO STUDIO

I medici inizialmente partecipanti allo studio sono stati 259, provenienti dalle 5 ASL campane prescelte. La Figura 5, in cui è stata riportata la distribuzione per sesso e per ASL dei medici partecipanti, mette in evidenza che l'ASL NA3 è quella che ha partecipato col più alto numero di medici, mentre il numero più basso è stato registrato nella ASL BN1.

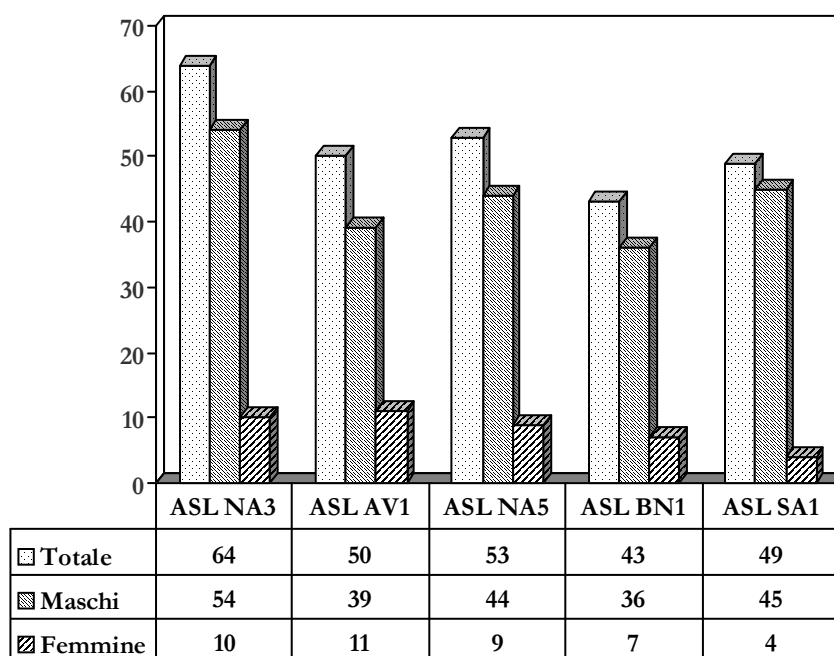


Figura 5. Distribuzione per ASL e genere del campione di MMG arruolati

La Tabella 5 riporta le caratteristiche dei MMG riguardanti il sesso, l'età, gli anni di laurea e di convenzione con l'SSN ed il numero di assistiti. La distribuzione del sesso evidenzia una globale prevalenza dei maschi (84% uomini e 16% donne); il dato si conferma in tutte le ASL ed è più marcato nella ASL SA1.

Gli altri parametri espressi come media \pm deviazione standard non mostrano differenze significative tra le diverse ASL.

Tabella 5. Descrizione generale del campione di MMG

CARATTERISTICHE GENERALI DEI MMG						
VARIABILI	TOTALE	ASL NA3	ASL AV1	ASL NA5	ASL BN1	ASL SA1
Maschi % Femmine %	84% 16%	84% 16%	78% 22%	83% 17%	84% 16%	92% 8%
Età ($\mu \pm DS$)	50.9 \pm 4.2	50.5 \pm 4.3	51.2 \pm 5.4	49.8 \pm 3.3	51.1 \pm 4.5	52.3 \pm 3.9
Anni di laurea ($\mu \pm DS$)	24.0 \pm 4.2	23.8 \pm 4.6	23.7 \pm 5.3	23.5 \pm 3.3	24.0 \pm 4.1	25.3 \pm 3.8
Anni di convenzione ($\mu \pm DS$)	20.5 \pm 7.1	20.3 \pm 6.3	19.3 \pm 7.1	20.3 \pm 5.3	19.7 \pm 7.4	23.2 \pm 5.3
N° assistiti ($\mu \pm DS$)	1302.5 \pm 320.1	1361.4 \pm 241.9	1218.0 \pm 313.9	1302.5 \pm 240.1	1261.0 \pm 368.3	1385.0 \pm 242.6

μ =media; DS =deviazione standard

LE OPINIONI DEI MEDICI DI MEDICI GENERALE

Per realizzare un quadro sulle opinioni dei MMG riguardo i comportamenti da tenere di fronte a sintomi di malattia reflusso gastroesofageo o dispepsia (simil-ulcerosa, simil-motoria e aspecifica) abbiamo posto loro alcune domande chiedendo di considerare il paziente che per la prima volta riferisce la sintomatologia (paziente nuovo) e il paziente che ritorna in ambulatorio riferendo nuovamente gli stessi sintomi (paziente recidivo).

La prima domanda è stata:

*Quale tipo di approccio sceglierebbe (terapeutico-empirico o diagnostico) per un paziente da Lei visitato che si presenti **per la prima volta** oppure con una **recidiva** di una delle seguenti sintomatologie: bruciore retrosternale e/o rigurgito (malattia da reflusso gastroesofageo – MRGE); bruciore e/o dolore epigastrico (dispepsia simil-ulcerosa – DSU); sazietà precoce e/o ripienezza postprandiale e/o distensione addominale e/o nausea e/o eruttazioni (dispepsia simil-motoria – DSM); tutte le forme di dispepsia in cui non è prevalente nessuno dei sintomi indicati nelle definizioni precedenti (dispepsia aspecifica)?*

Nella Tabella 6 sono riportate le risposte in termini percentuali.

Tabella 6. Opinioni sull'approccio da scegliere

PAZIENTE	APPROCCIO	MRGE	DSU	DSM	DA
NUOVO	Diagnostico	14%	40%	16%	33%
	Terapeutico	86%	60%	84%	67%
RECIDIVO	Diagnostico	82%	86%	67%	65%
	Terapeutico	18%	14%	33%	35%

D = Diagnostico; **T** = Terapeutico; **MRGE** = Malattia da Reflusso GastroEsofageo; **DSU** = Dispepsia Simil-Ulcerosa; **DSM** = Dispepsia Simil-Motoria; **DA** = Dispepsia Aspecifica.

I dati mostrati in Tabella 6 evidenziano una sostanziale prevalenza dell'opinione che la terapia farmacologica sia l'approccio di scelta in caso di prima presentazione della sintomatologia. Al contrario, nel paziente recidivante vi è la prevalente convinzione che al ripresentarsi dei medesimi sintomi non si può proseguire con una terapia senza prima definire in maniera certa, e quindi con un approccio diagnostico, la patologia di fronte al quale il medico si trova. Questa tendenza sembra essere più marcata nel caso della MRGE e DSU, meno netta per la DSM e DA.

La seconda domanda presente nel questionario sulle opinioni era la seguente:

*Quali sono i fattori che influenzano maggiormente le vostre scelte nel tipo di approccio nella condizione in cui il paziente si presenta **per la prima volta** oppure con una **recidiva** dei sintomi di MRGE, DSU, DSM e DA?*

Nel questionario erano stati indicati in una tabella undici diversi fattori ed era stato chiesto al medico di ordinarli secondo l'influenza che questi avevano sulle proprie scelte.

In Figura 6 è stata riportata la classifica finale proposta per il paziente con prima comparsa dei sintomi e quella proposta per il paziente recidivante. In entrambe le condizioni, nelle prime posizioni vengono indicati fattori tipicamente clinici. In particolare in caso di prima presentazione del sintomo troviamo al primo posto il tipo di sintomatologia, mentre quando il paziente recidiva, assume importanza prevalente la frequenza ed intensità della sintomatologia. Nelle ultime posizioni di entrambe le classifiche e quindi considerati meno importanti, troviamo fattori come il budget e la disponibilità di strutture sanitarie.

PRIMA COMPARSA	RECIDIVA
1. TIPO DI SINTOMATOLOGIA	1. INTENSITA' O FREQUENZA DELLA SINTOMATOLOGIA
2. INTENSITA' O FREQUENZA DELLA SINTOMATOLOGIA	2. TIPO DI SINTOMATOLOGIA
3. CERTEZZA DIAGNOSTICA	3. CERTEZZA DIAGNOSTICA
4. RISCHIO DI COMPLICANZE	4. RISCHIO DI COMPLICANZE
5. RICHIESTA DI SOLUZIONE DA PARTE DEL PAZIENTE	5. EFFICACIA DEI FARMACI
6. EFFICACIA DEI FARMACI	6. ETA' DEL PAZIENTE
7. ETA' DEL PAZIENTE	7. RICHIESTA DI SOLUZIONE DA PARTE DEL PAZIENTE
8. COMPLIANCE	8. COMPLIANCE
9. TEMPI DI PRENOTAZIONE	9. TEMPI DI PRENOTAZIONE
10. DISPONIBILITA DI STRUTTURE	10. DISPONIBILITA DI STRUTTURE
11. BUDGET	11. BUDGET

Figura 6. Classificazione dei fattori che possono influenzare la scelta del percorso diagnostico e/o terapeutico

La terza domanda posta ai MMG per testare le loro opinioni era la seguente:

*Quale è la terapia farmacologia secondo voi più indicata per il trattamento di un paziente che si presenta **per la prima volta** oppure con una **recidiva** dei sintomi di MRGE, DSU, DSM e DA?*

Tabella 7. Opinioni sulla terapia farmacologica

PAZIENTE	FARMACI	MRGE	DSU	DSM	DA
NUOVO	IPP	49,6%	57,5%	1,8%	9,7%
	PROCINETICI	15,3%	2,5%	94,1%	52,6%
	ANTI H2	2,9%	11,3%	0,9%	0,6%
	ANTIACIDI	32,2%	28,8%	3,2%	37,1%
RECIDIVO	IPP	76,1%	85,7%	16,7%	18,3%
	PROCINETICI	8,7%	5,7%	77,4%	44,1%
	ANTI H2	6,5%	2,9%	3,6%	7,5%
	ANTIACIDI	8,7%	5,7%	2,4%	26,9%

IPP= Inibitore di Pompa Protonica; **ANTI H2** = Antagonisti dei recettori H2 istaminergici

Come risulta dai dati riportati in Tabella 7 nel paziente con prima comparsa dei sintomi di MRGE e DSU, circa la metà dei MMG reputa opportuno scegliere in prima istanza il trattamento con inibitori di pompa protonica (IPP). Nel caso della DSM, invece, gli IPP vengono scelti solo dal 2% di medici in quanto preferiti in maniera prevalente i procinetici e gli antiacidi. Questi ultimi risultano scelti in buona misura anche nella MRGE e DSU. Invece gli antagonisti dei recettori H2 istaminergici (anti H2), secondo l'opinione dei MMG, sono assolutamente poco indicati, tranne che nella DSU dove la percentuale di preferenza verso questa classe di farmaci raggiunge l'11%. Un discorso diverso va fatto per la dispepsia aspecifica (DA) in quanto la scarsa caratterizzazione della sintomatologia si riflette anche sull'opinione dei trattamenti farmacologici da adottare. Infatti, come mostrato in Tabella 7, le percentuali di scelta verso i procinetici e gli antiacidi sono molto alte ma anche gli IPP raggiungono il 10% di preferenza.

Il paziente recidivo, secondo l'opinione dei MMG, deve essere trattato con inibitore di pompa protonica nel caso abbia sintomi di MRGE e DSU, consolidando la scelta adottata nel paziente con prima presentazione clinica di tali sintomi. Più variegata appare l'opinione riguardo al trattamento del paziente recidivo con DSM e DA, dove si osserva un incremento di propensione verso gli IPP ed una riduzione verso i procinetici. Questo atteggiamento esprimerebbe la convinzione che una percentuale vicina al 20% dei pazienti con DSM e DA che recidiva, abbia un disturbo correlato all'acido.

5.5 (A) SECONDA FASE

I COMPORTAMENTI REALI

La seconda fase è stata finalizzata a valutare il reale comportamento dei MMG, attraverso la raccolta d'informazioni sulle scelte diagnostiche e terapeutiche operate nella gestione dei sintomi di MRGE e MRGE associata alla dispepsia. A questa fase hanno partecipato 203 MMG dei 259 iniziali.

DESCRIZIONE DEL CAMPIONE

Il campione raccolto è costituito da 1343 pazienti, suddivisi in base alla tipologia in due gruppi: *nuovo* (n = 456) e *recidivo* (n = 887). Le caratteristiche socio-demografiche del campione totale esaminato e suddiviso per sottogruppo sono riportate in Tabella 8. Complessivamente il rapporto tra maschi e femmine nel campione di pazienti è circa 1:1. La distribuzione per età dei pazienti per i due gruppi è mostrata in Figura 7. L'andamento è sovrapponibile per le classi di età intermedie mentre si diversifica se consideriamo le fasce di età estreme.

Tabella 8. Caratteristiche socio-demografiche dei pazienti

CARATTERISTICHE		NUOVO (n=456)	RECIDIVO (n=887)	TOTALE (n=1343)
		N (%)	N (%)	N (%)
GENERE	Maschi	217 (48.2)	46 (5.1)	663 (50.0)
	Femmine	233 (51.8)	429 (49.0)	662 (50.0)
TITOLO	Elementare	121 (26.6)	314 (36.3)	435 (32.9)
	Media	147 (32.3)	282 (32.6)	429 (32.5)
	Superiore	141 (31.0)	213 (24.6)	354 (26.8)
	Laurea	46 (10.1)	57 (6.6)	103 (7.8)
OCCUPAZIONE	Lavoratore	247 (55.4)	381 (44.4)	628 (48.1)
	Disoccupato/a	83 (18.6)	147 (17.1)	230 (17.6)
	Pensionato/a	107 (24.0)	301 (35.0)	408 (31.3)
	Invalide/a Non lavorat.	9 (2.0)	30 (3.5)	39 (3.0)

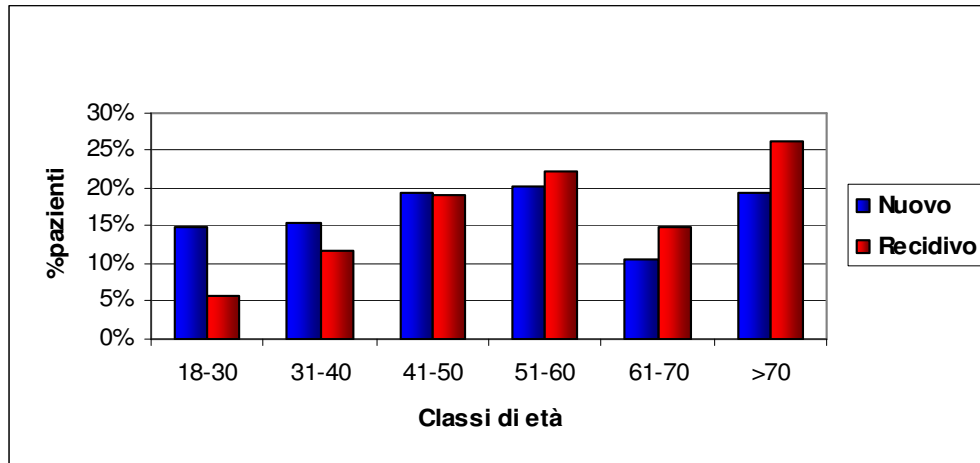


Figura 7 . Distribuzione per classe di età del campione suddiviso per frequenza di sintomatologia

Tra le caratteristiche cliniche rilevate, differenze statisticamente significative nei due gruppi (test chi-quadro; $p < 0.05$) sono state osservate solo per le cardiopatie, neuropatie, diabete mellito, calo ponderale e sintomi cardiaci (Tabella 9). La Tabella 10 non evidenzia, invece, nessuna differenza per le abitudini di vita (fumo, alcool e caffè).

In entrambi i gruppi, più della metà dei pazienti presenta sintomi dispeptici in associazione alla patologia in studio. In particolare vi è una marcata sovrapposizione tra MRGE e DSU (Figura 8).

In Figura 9 è invece mostrata il percorso scelto dal MMG (terapeutico/empirico o diagnostico) per la gestione dei quadri sintomatologici osservati. L'analisi di questi risultati mostra che nel paziente *nuovo* vi è una lieve propensione verso la scelta terapeutica/empirica (55.9%) che diviene dominante nel *recidivo* (72.8%). Stratificando i due gruppi per tipo di sintomatologia si osserva una maggiore percentuale di utilizzo delle tecniche diagnostiche, nelle condizioni cliniche in cui osserviamo una sovrapposizione sintomatologica (MRGE+DSU, MRGE+DSM, MRGE+DSA) rispetto alle condizioni clinica pura (MRGE).

Dal confronto tra le opinioni e i comportamenti reali (Tabella 6 e Figura 9) emergono delle similitudini di scelta per il paziente nuovo. Nel paziente recidivo si osserva, invece, una tendenza opposta nei comportamenti reali rispetto alle opinioni. Nella pratica il MMG sceglie più frequentemente l'approccio terapeutico-empirico contrariamente a quanto afferma nelle opinioni (18% vs 80%).

Tabella 9. Caratteristiche cliniche dei pazienti

	NUOVO	RECIDIVO	p
	N (%)	N (%)	
DATI ANAMNESTICI FAMILIARI			
Neoplasie del tratto gastroenterico	27 (5.9)	56 (6.3)	ns
Diabete mellito	80 (17.5)	176 (19.8)	ns
DATI ANAMNESTICI PERSONALI			
Neoplasie del tratto gastroenterico	3 (0.7)	16 (1.8)	ns
Endocrinopatie	38 (8.3)	73 (8.2)	ns
Cardiopatie	55 (12.1)	196 (22.1)	<0.0001
Neuropatie	12 (2.6)	47 (5.3)	0.009
Diabete mellito	22 (4.8)	87 (9.8)	<0.0001
Uso cronico FANS	95 (20.8)	208 (23.4)	ns
SINTOMI DI ALLARME			
Anemia	33 (7.2)	66 (7.4)	ns
Calo ponderale	45 (9.9)	137 (15.4)	0.001
Disfagia	197 (43.2)	430 (48.5)	ns
Anoressia	35 (7.7)	58 (6.5)	ns
Vomito ricorrente	80 (17.5)	165 (18.6)	ns
SINTOMI CORRELATI			
Asma	35 (7.7)	75 (8.5)	ns
Raucedine	39 (8.6)	105 (11.8)	ns
Tosse	107 (23.5)	215 (24.2)	ns
Sintomi cardiaci	57 (12.5)	176 (19.8)	<0.0001

Tabella 10. Prevalenza delle abitudini voluttuarie

		NUOVO (n=456)	RECIDIVO (n=887)
FUMATORE		26,5%	21,7%
EX_FUMATORE		9,1%	14,0%
ALCOOL (1 unità = ¼ litro di birra; 1 bicchiere di vino; 25 cc di superalcolico)	1	25,1%	25,0%
	2	14,3%	14,2%
	3	4,8%	3,7%
	4	2,7%	1,9%
	5	1,1%	1,1%
CAFFE' (1 unità = 1 tazzina di caffè; 1 tazza di the)	1	16,7%	21,9%
	2	31,5%	31,0%
	3	21,3%	17,0%
	4	8,5%	6,1%
	5	6,1%	3,9%

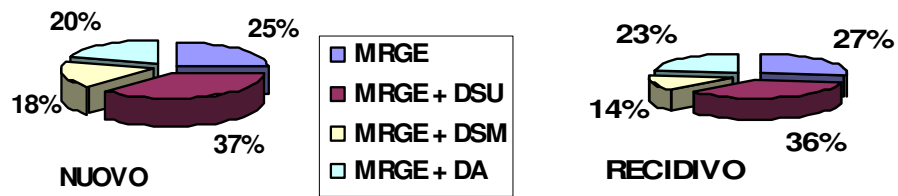


Figura 8. Frequenza della sintomatologia

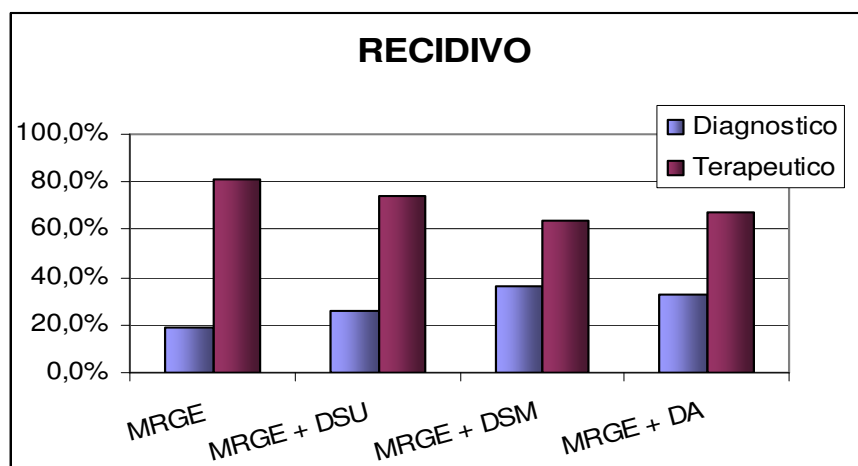
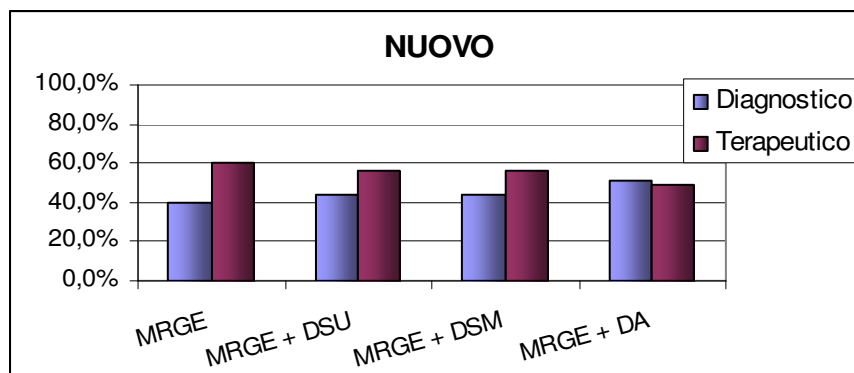


Figura 9. Frequenza dell'approccio scelto per sintomatologia

ANALISI DEI COSTI

Il costo medio per paziente per episodio risulta complessivamente pari a 111.4€ ± 3.09 ES. In particolare il trattamento dei pazienti recidivi comporta un consumo maggiore di risorse rispetto a quello dei nuovi (90.4€ ± 4.04 ES nuovo vs 122.1€ ± 4.15 ES recidivo; p<0.0001).

I farmaci rappresentano la voce di costo più elevata in entrambi i gruppi (47.6€ ± 2.85 ES vs 83.4€ ± 3.47 ES; p<0.0001). Di questi, solo una percentuale del tutto trascurabile (1.8%) è a carico direttamente del paziente.

Gli esami strumentali e di laboratorio costituiscono la seconda componente di costo più importante, seguita in ultimo dalle visite specialistiche (Tabella 11).

Più della metà della spesa farmaceutica è dovuta agli inibitori di pompa protonica (nuovi 62.3%; recidivi 67.5%) seguiti dai procinetici nei nuovi (12.9%) e antiulcera nei recidivi (9.7%). Quasi la totalità dei pazienti (84.6% nuovi vs 95.6% recidivi) riceve almeno un farmaco. Solo i due terzi delle prescrizioni si riferiscono ad associazioni di farmaci (Figure 10A, 5B, 5C).

Tabella 10. Costo medio per paziente e per episodio dei trattamenti sanitari

	NUOVO	RECIDIVO	p
Visite specialistiche	3.76±0.47	3.89±0.23	ns
Esami strumentali e di laboratorio	39.06±2.63	34.84±1.39	ns
Farmaci	47.61±2.85	83.4±3.47	<0.0001
Totale	90.44±4.04	122.1±4.15	<0.0001

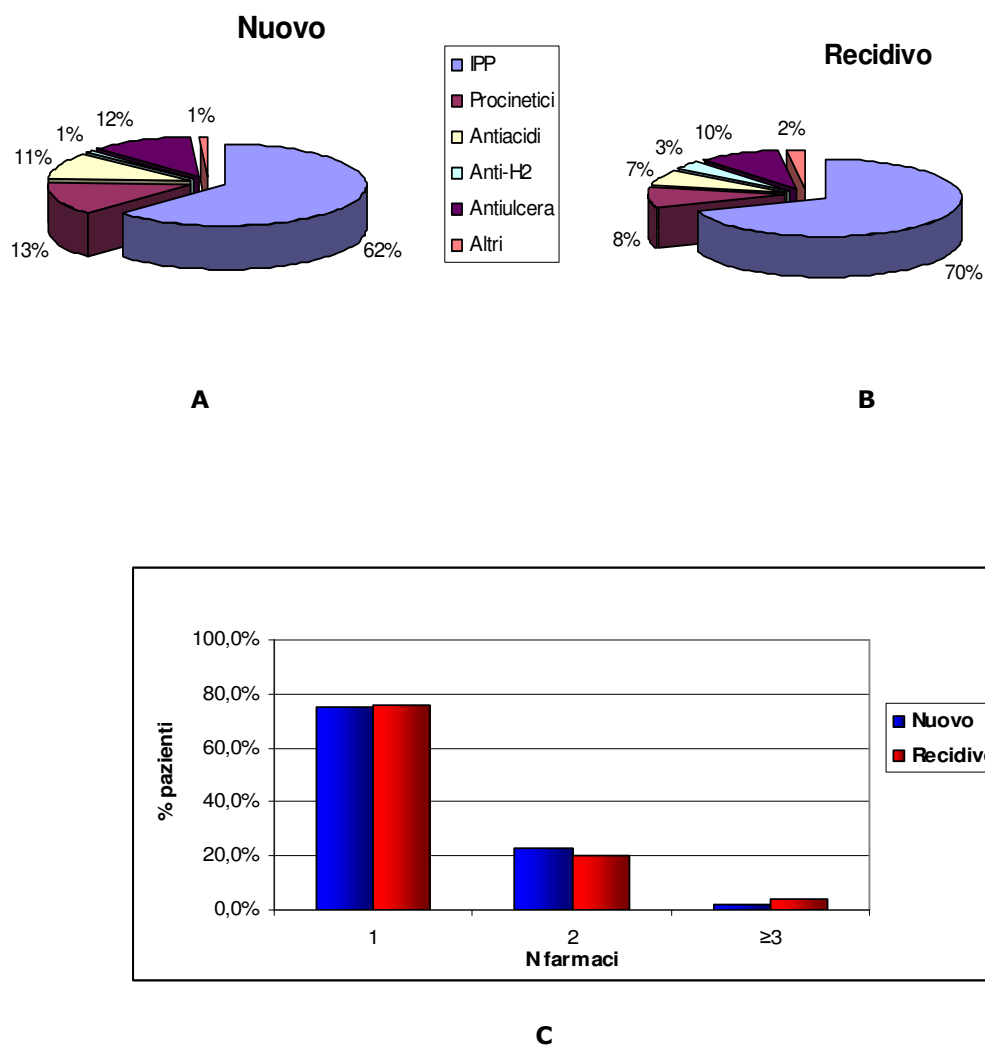


Figura 10 A e B. Classi di farmaci prescritti per tipologia paziente.
C. Numero di farmaci prescritti per utilizzatore.

Sono state analizzate le relazioni tra i costi diretti totali e le variabili socio-demografiche e cliniche del campione. L'analisi di regressione secondo il metodo *Bootstrap* ha rilevato che in entrambi i gruppi il costo medio per paziente risulta più elevato per i pazienti più anziani, per quelli di sesso maschile e per coloro i quali sono stati inviati verso un percorso diagnostico/strumentale. La coesistenza di patologie concomitanti e di più sintomi di allarme e sintomi correlati comporta un aumento del costo totale nei due gruppi.

Nessuna variabile socio-demografica presenta una differenza di costo statisticamente significativa. I costi per paziente aumentano con la gravità della malattia con un'alta significatività statistica (Figura 11).

In entrambi i gruppi, al progredire della sintomatologia aumentano i costi delle visite specialistiche, degli esami di laboratorio e della terapia farmacologica. Tuttavia è importante sottolineare che, in relazione alla severità della sintomatologia, mentre le prime due voci di spesa si mantengono pressoché costanti, il costo dei farmaci nel gruppo dei *recidivi* risulta circa il doppio rispetto a quello dei *nuovi* (Tabella 12).

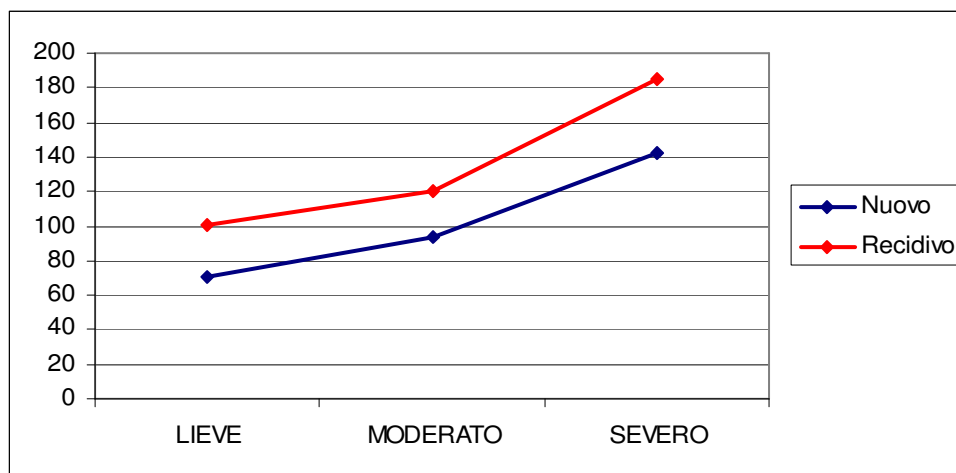


Figura 11. Andamento del costo medio totale per severità della sintomatologia

Tabella 12. Costo medio dei trattamenti sanitari

		COSTO VISITE SPECIALISTICHE		
		<i>Lieve</i>	<i>Moderato</i>	<i>Severo</i>
<i>Nuovo</i>	N	171	236	49
	$\mu \pm ES$	3,62 \pm 0.69	3,33 \pm 0.69	6,32 \pm 1.62
<i>Recidivo</i>	N	285	487	115
	$\mu \pm ES$	2,83 \pm 0.33	4,24 \pm 0.34	5,07 \pm 0.67
		COSTO ESAMI		
		<i>Lieve</i>	<i>Moderato</i>	<i>Severo</i>
<i>Nuovo</i>	N	171	236	49
	$\mu \pm ES$	27,90 \pm 3.59	41,08 \pm 3.66	68,33 \pm 10.48
<i>Recidivo</i>	N	285	487	115
	$\mu \pm ES$	32.39 \pm 3.38	38,45 \pm 2.93	55.63 \pm 6.86
		COSTO FARMACI		
		<i>Lieve</i>	<i>Moderato</i>	<i>Severo</i>
<i>Nuovo</i>	N	171	236	49
	$\mu \pm ES$	39,24 \pm 4.68	49,47 \pm 3.15	67,90 \pm 13.99
<i>Recidivo</i>	N	285	487	115
	$\mu \pm ES$	67,67 \pm 5.23	81,88 \pm 3.65	128,76 \pm 17.04

5.6 (A) TERZA FASE

FOLLOW-UP

Nell'ultima fase sono stati raccolti i dati di outcome relativi a 113 soggetti (su 120 previsti dal protocollo) appartenenti al campione arruolato nella seconda fase: 56 pazienti indirizzati dal medico verso un percorso diagnostico e 59 verso un percorso terapeutico. I pazienti sono stati selezionati secondo il metodo della randomizzazione stratificata per sesso ed età al fine di ottenere due campioni appaiati per i due principali fattori di confondimento (sesso ed età). I costi diretti (visite specialistiche, farmaci, esami diagnostici) calcolati per i due gruppi si riferiscono ad un periodo di follow-up di un anno.

Non sorprende osservare che il costo medio annuo sostenuto per un soggetto indirizzato ad un percorso diagnostico è significativamente più elevato di quello inviato ad un percorso terapeutico (268 vs.156 €/paziente/anno; $p < 0.0001$).

Al fine di valutare l'efficienza del percorso scelto dal MMG, abbiamo analizzato "l'utilità" dell'esame diagnostico richiesto in termini di apporto informativo dato alla diagnosi iniziale. In altre parole è sembrato interessante andare a valutare il ruolo che le procedure diagnostiche hanno nella scelta della terapia da seguire. A tale scopo le procedure diagnostiche sono state definite come "non utili", nel caso in cui l'informazione derivante da esse non abbia portato alcuna modifica alla terapia prescritta dal medico, nel caso del gruppo terapeutico, o ipotizzata, nel gruppo diagnostico.

I risultati mostrano che gli esami diagnostici eseguiti non modificano la terapia prescritta o ipotizzata nel 75% dei casi di MRGE (21/28 soggetti) e nel 58% dei casi di MRGE in associazione a sintomi dispeptici (15/26 soggetti).

In base a tali risultati, è possibile stimare con buona approssimazione un risparmio in risorse assorbite per il *management* delle patologie acido-correlate in Campania se le procedure diagnostiche "non utili", il cui esito non porta modifiche alla terapia farmacologia prescritta o ipotizzata dal MMG, fossero eliminate. Tale analisi è stata eseguita considerando che nella nostra Regione (~5.6 milioni di abitanti) la prevalenza della malattia è stata stimata intorno a 1.2% per l'MRGE e 5.5% per la co-presenza di sintomi dispeptici e da reflusso gastroesofageo [Giolitto G et al, 2004]. Inoltre abbiamo considerato in base ai dati raccolti nella seconda fase che la scelta del MMG a favore dell'approccio diagnostico si verifica rispettivamente nel 27% e 39% dei casi di MRGE e MRGE associata alla dispepsia (indipendentemente dalla variante dispeptica).

In base alla nostra analisi in Campania, il costo/anno stimato per le procedure diagnostiche "non utili" si aggira rispettivamente intorno ai 2.64 e 10.73 milioni di euro, rispettivamente per MRGE e MRGE associata alla dispepsia (Tabella 13).

Tabella 13. Stima costo/anno delle procedure diagnostiche "non utili" in Campania

	Stima Prevalenza (%)	N° Pazienti*	N°Pazienti procedure diagnostiche	N°Pazienti "non utili" procedure diagnostiche#	Costo "non utili" procedure diagnostiche (milioni di €)
MRGE	1.2	67200	31540	23655	2.64
MRGE+DISPEPSIA	5.0	280000	162500	95816	10.73

*calcolati considerando una popolazione residente in Campania di 5.6 milioni di abitanti

#sono stati inclusi anche i pazienti in cui il medico ha richiesto un'aprocedura diagnostica dopo aver prescritto un trattamento terapeutico empirico

5.7 (A) CONCLUSIONI

Dai risultati dello studio, emerge che il costo medio per il trattamento di un paziente affetto da MRGE ammonta a 111.2 euro per singolo episodio. Sul totale della spesa, il 72.4% è dovuto al trattamento delle recidive. Tra i costi diretti considerati la principale voce di spesa è rappresentata dal consumo di farmaci che da sola costituisce il 64% del costo totale, seguito dagli esami strumentali e di laboratorio e in ultimo dalle visite specialistiche. I farmaci più prescritti sono risultati gli inibitori di pompa protonica, in accordo alle linee guida vigenti che li pongono come farmaci di prima scelta nel trattamento di pazienti affetti da MRGE. Il consumo di farmaci appare particolarmente rilevante nel gruppo dei pazienti recidivi dove quasi la totalità riceve almeno un farmaco e per un periodo di tempo più prolungato rispetto ad un paziente che per la prima volta riferisce sintomi da reflusso. In particolare, la durata della terapia prescritta per il trattamento di una recidiva risulta essere circa il doppio rispetto a quella prescritta per un paziente al primo esordio della malattia (IPP: ciclo di quattro settimane per un paziente nuovo e di otto per un recidivante).

Correlazioni tra i costi e le caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei pazienti mostrano come l'età, il sesso maschile, la severità della malattia e la scelta di un approccio diagnostico/strumentale sono associate ad un maggiore consumo di risorse sia nel gruppo dei pazienti nuovi che recidivi.

Dai risultati presentati emerge come la variabile più importante nella determinazione dei costi sia la gravità della sintomatologia. Da un'analisi più approfondita eseguita in tale direzione, è emerso che, indipendentemente dalla tipologia del paziente (nuovo o recidivo), al progredire della malattia aumenta significativamente la spesa farmaceutica. Tali costi ricadono in particolar modo sull' SSN se si considera che quasi la totalità dei farmaci prescritti sono rimborsati.

Il presente studio si colloca nell'ambito degli studi di "*disease management*" in quanto si pone come obiettivo la valutazione prospettica, oltre che contemporanea, dei dati clinici ed economici derivanti dall'osservazione di un campione selezionato di pazienti affetti da MRGE.

E' stato, infatti, di notevole interesse andare ad osservare le possibili variazioni negli esiti, in termini di costi ed efficacia clinica, in relazione ai percorsi diagnostico/terapeutici scelti dal MMG. Sebbene il concetto di "non utile" riferito ad un esame diagnostico possa essere attaccabile, il risultato della nostra analisi suggerisce che bisognerebbe porre maggiore attenzione alla promozione di eventi formativi atti a migliorare la pratica clinica auspicando ad una migliore allocazione delle risorse. Riteniamo che il nostro sistema sia facilmente esportabile in altre realtà sanitarie ed anzi, dal confronto con esperienze diverse, non può che derivarne una migliore comprensione dei fenomeni sanitari.

PARTE B

***Aspetti epidemiologici ed economici
del diabete in Campania:
analisi dei dati di prescrizione
attraverso farmaci traccianti***

5.1(B) RATIONALE

Il diabete mellito con le sue complicanze è uno dei maggiori problemi sanitari dei paesi economicamente evoluti e la sua prevalenza in continuo aumento induce gli esperti a parlare di una vera epidemia mondiale [Bruno G et al, 2002].

In Italia, secondo i dati raccolti nel documento Annali AMD 2006 (Associazione Medici Diabetologi) ed integrati con i dati ISTAT, nel 2006 è stata stimata la presenza di 2 milioni e 643 mila persone diabetiche, pari ad una prevalenza del 4,5%. In realtà tale valore risulta essere una sottostima in quanto è noto che circa il 50% dei casi di diabete rimane non diagnosticato [King H et al, 1998].

Il diabete di tipo 2 è la forma più comune rappresentando il 92,2% del totale, ossia 2 milioni e 437 mila individui. Sono gli uomini i soggetti più colpiti; essi infatti rappresentano il 53,1% dei pazienti diabetici, fenomeno spiegabile secondo gli esperti con la presenza di ormoni che nell'uomo favorirebbero la formazione di adipe addominale (fattore di rischio della malattia) [Costa JL et al, 2006]. La prevalenza della malattia aumenta con l'avanzare dell'età raggiungendo il picco del 33,35% nella coorte di 65-75 anni, per poi decrescere dopo i 75 anni, come atteso per la fisiologia del disturbo.

L'impatto sociale della malattia diabetica e di tale entità e il numero di pazienti così elevato che in numerosi Stati del mondo la spesa sanitaria per questa malattia ha raggiunto il 10% della spesa sanitaria globale.

Negli Stati Uniti, i costi sono saliti dai 2,6 miliardi di dollari del 1969 ai 98,2 miliardi del 1997, con un picco di 137,7 miliardi di dollari nel 1995.

Per quanto concerne l'Europa, lo studio più importante è il Code-2 (Costs of Diabetes in Europe-type 2) nato con lo scopo di stimare in otto nazioni europee (Belgio, Francia, Germania, Gran Bretagna, Italia, Olanda, Spagna, Svezia) i costi della gestione di pazienti con diabete di tipo 2.

Il ramo italiano dello studio [Lucioni C et al, 2000] è stato condotto su un campione di 1263 pazienti, curati sia da medici di medicina generale sia da specialisti dei Centri di diabetologia, e ha permesso di calcolare che il paziente diabetico assorbe mediamente risorse sanitarie per 3100 euro annui. Dallo studio è risultato che, più della metà (59,8%) delle risorse impiegate nel trattamento del diabete di tipo 2, serve a coprire il costo dei ricoveri ospedalieri; la parte restante è impiegata per l'assistenza ambulatoriale (18,5%) e per le terapie farmacologiche (21,7%). Solo una piccola parte (7,6%) dei costi ambulatoriali si è dimostrata connessa alle visite diabetologiche, e quindi a

una risorsa strettamente legata al trattamento della patologia; la metà (50,7%) di questi costi è, invece, risultata collegata con altre spese specialistiche, in gran parte dovute alle complicanze. Anche per quanto concerne i farmaci, il costo degli antidiabetici orali è risultato inferiore a un decimo (9,8%) del totale, così come quello per l'insulina (9,5%), mentre quello per i farmaci cardiovascolari, la cui assunzione è propriamente legata a uno specifico tipo di complicanze diabetiche, ammonta a più di un terzo (34,1%) del costo totale. Il valore complessivo delle risorse, per la cura delle complicanze, supera largamente quello delle risorse per il trattamento del diabete. I costi medi annui del paziente diabetico, rispettivamente senza complicanze (1100 euro circa), con un solo tipo di complicanze (macrovascolari: 3120 euro; microvascolari: 4100 euro) e con tutti e due i tipi di complicanze (5650 euro) sono risultati chiaramente in funzione delle complicanze stesse. I dati relativi ai costi indiretti, effettuati calcolando sia i costi derivanti dalle assenze dal lavoro compiute dai pazienti sia quelli legati ai prepensionamenti degli stessi, hanno mostrato un impatto relativamente limitato (4,5% del totale), ma comunque non trascurabile di questa patologia, probabilmente perchè la popolazione diabetica in gran parte anziana risultava già fuori dal processo produttivo al momento dello studio.

A conferma dell'ingente peso economico attribuibile al diabete e soprattutto delle sue complicanze, un recente studio italiano [Morsanutto A et al, 2006] ha stimato i costi diretti sanitari sostenuti per il trattamento di 300 soggetti diabetici di tipo 2 attraverso la revisione delle cartelle cliniche di un centro diabetologico nel Veneto orientale. Dall'analisi dei costi è fortemente emersa l'associazione lineare diretta tra i costi ed il numero di complicanze: più un paziente è complicato maggiori sono le risorse assorbite.

D'altro canto, importanti studi di intervento (DCCT per il diabete di tipo 1 e lo UKPDS per il diabete tipo 2) che hanno preso in considerazione, per un periodo di oltre 10 anni, l'effetto della terapia intensiva sull'insorgenza e sull'evoluzione delle complicanze hanno dimostrato che i maggiori costi a breve termine determinati dai regimi terapeutici intensificati, sia per il controllo della glicemia sia dell'ipertensione arteriosa, hanno determinato un abbattimento dei costi nel medio e lungo termine per la gestione della popolazione trattata, in relazione alla riduzione delle complicanze croniche della malattia [Paterson AD et al 2007; Stratton IM et al, 2006].

5.2(B) OBIETTIVO DELLO STUDIO

Alla luce di tali evidenze ormai ben note anche a livello nazionale, come dimostra il Piano nazionale della prevenzione 2005-2007 che include nei quattro ambiti di azione la prevenzione delle complicanze del diabete, il nostro studio a partire dall'analisi dei dati di prescrizione farmaceutica si propone di:

- stimare la prevalenza del diabete farmaco-trattato nella Regione Campania attraverso l'identificazione di soggetti che hanno ricevuto almeno 2 confezioni in 6 mesi di insulina e/o ipoglicemizzante orale;
- valutare i profili di trattamento considerando le terapie concomitanti quali traccianti di comorbilità-complicanze della patologia diabetica;
- stimare i costi del trattamento farmacologico dei pazienti diabetici rispetto a soggetti non diabetici al fine di poter attribuire eventuali differenze alla malattia diabetica;
- evidenziare le potenzialità del database di prescrizione farmaceutica

5.3 (B) METODI

DISEGNO DELLO STUDIO

Si tratta di uno studio farmacoepidemiologico *ad hoc*, disegnato all'interno di un progetto, "L'uso dei farmaci in Campania", coordinato dal nostro Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione, e dal settore Farmaceutico dell'Assessorato alla Sanità della Regione Campania.

E' stata eseguita un'analisi retrospettiva delle prescrizioni farmaceutiche erogate in regime SSN dal 1° gennaio al 30 giugno 2005, di un campione di Aziende Sanitarie Locali della Regione Campania partecipanti al progetto "L'uso dei farmaci in Campania". Sono stati pertanto esclusi dal flusso, i dati relativi ai farmaci di *classe C*, nonché i farmaci di classe A acquistati direttamente dai cittadini.

Attraverso il *linkage* con la banca dati del farmaco e delle DDD (*Defined Daily Dose*), fornite rispettivamente da Farmadati e DURG-Italia, il *database* è stato arricchito con la denominazione e codice ATC del farmaco, numero delle unità per confezione e relativo dosaggio, nonché del numero di DDD per confezione. Per verificarne l'affidabilità, i dati acquisiti sono stati validati attraverso

l'applicazione di diverse procedure di controllo (verifica del formato, lunghezza e schema di codifica dei campi, controllo del codice del farmaco e dell'importo lordo, controllo formale del codice fiscale, scarti dei record inconsistenti, arricchimento dei record con attributi che identificano la bontà del singolo campo cui si riferiscono). Sono stati esclusi dall'analisi i record in cui il codice fiscale dell'assistibile era assente o non coerente (~1,5%).

Tabella 14. Controllo di qualità di dati

ASL	N ricette (A)	Linkage database Codice del farmaco (B)	Linkage database Codice Fiscale (C)	% B/A	% C/B*
AVELLINO 1	662.319	654.710	648.688	98,9	99,1
AVELLINO 2	1.257.443	1.239.723	1.225.887	98,6	98,9
BENEVENTO 1	1.391.749	1.377.066	1.333.148	99,4	96,8
CASERTA 2	2.177.889	2.167.214	2.098.095	99,5	96,8
NAPOLI 1	5.306.365	5.306.365	5.294.061	100,0	99,8
NAPOLI 2	2.131.279	2.131.279	2.106.809	100,0	98,9
NAPOLI 4	2.429.946	2.411.758	2.384.424	99,3	98,9
SALERNO 3	1.177.916	1.170.766	1.151.322	96,8	98,3

* Percentuale di ricette utilizzate nell'analisi per ASL

La prevalenza della malattia diabetica è stata stimata attraverso l'identificazione di soggetti che nel corso del semestre hanno ricevuto almeno 2 confezioni di antidiabetici identificati attraverso il sistema di classificazione ATC (A10). Il *cut-off* di 2 prescrizioni in 6 mesi è stato stabilito al fine di escludere eventuali terapie a breve termine che non potrebbero confermare la presenza della patologia in esame. A tal proposito è importante sottolineare che, utilizzando i farmaci quali traccianti della patologia e non avendo a disposizione dati di diagnosi e/o ospedalizzazioni, non è possibile conoscere la prevalenza reale della malattia ma solo quella farmacologicamente trattata.

Il tasso di esposizione è stato stratificato per sesso e fascia di età (0-39; 40-49; 50-59; 60-69; 70-79; ≥80). Per *tasso di prevalenza (o di esposizione)*, o semplicemente, *prevalenza* della malattia si intende una proporzione, il cui numeratore è il numero di casi aventi la patologia in studio, in un certo istante o intervallo di tempo, ed il denominatore il numero degli individui presenti nella popolazione di riferimento in quello stesso istante o intervallo.

Il campione ottenuto di soggetti esposti a farmaci antidiabetici è stato poi suddiviso in tre gruppi in base al trattamento farmacologico ricevuto nell'arco del periodo di osservazione: soggetti esposti solo ad insulina (A10A), ipoglicemizzanti orali (A10B), insulina e ipoglicemizzanti orali (A10A e A10B). Ciò è stato eseguito in quanto la terapia farmacologica è in generale diversa a seconda della tipologia del diabete. Infatti come indicano i termini stessi, il diabete mellito insulino-dipendente (tipo 1) necessita in assoluto dell'insulina, mentre, il diabete non insulino-dipendente (tipo 2) di norma richiede il trattamento con ipoglicemizzanti orali, sebbene in caso di un controllo glicemico non adeguato con tali farmaci può necessitare temporaneamente o stabilmente anche di una terapia insulinica (diabete mellito insulino-trattato).

Il peso economico delle terapie farmacologiche associate al diabete è stato stimato utilizzando la metodologia *caso-controllo*. È stata focalizzata l'attenzione sui pazienti di età superiore o uguale a 40 anni in quanto rappresentano il sottogruppo di maggiore rilevanza per quanto riguarda la profilassi e il trattamento delle complicanze. I controlli sono stati definiti come tutti i soggetti con età superiore o uguale a 40 anni che nel periodo di osservazione non hanno ricevuto alcuna prescrizione in farmaci antidiabetici. L'analisi comparativa caso-controllo ha consentito di attribuire al diabete ogni eventuale differenza nella spesa e consumo registrata per le diverse categorie terapeutiche.

MISURE DI SPESA E CONSUMO

I farmaci sono stati raggruppati in base al sistema di classificazione internazionale ATC (Anatomica Terapeutica Chimica). Le analisi sono state condotte usando i seguenti indicatori:

► **indicatori di spesa**

- *spesa lorda SSN*: si intende la spesa per l'assistenza farmaceutica convezionata, calcolata utilizzando il prezzo al pubblico (IVA compresa) ridotto della quota di compartecipazione del cittadino e al lordo dello sconto alle farmacie praticato dall'SSN. Il prezzo della confezione, al netto della quota di compartecipazione dell'assistito, è stato ricavato da Farmadati.
- *spesa lorda per utilizzatore*: si intende la spesa lorda media per ogni soggetto che ha ricevuto almeno una prescrizione del farmaco in un determinato periodo di tempo.
- *spesa lorda pro capite*: si intende la spesa lorda SSN diviso il numero di assistibili.

► **indicatori di consumo**

- *prevalenza d'uso*: individua la percentuale di pazienti che in dato periodo di osservazione ha ricevuto una prescrizione di un determinato farmaco, indipendentemente dalla quantità consumata durante l'anno. Il dato è stato stratificato per età e sesso dei soggetti. Il vantaggio di tale informazione appare piuttosto evidente in quanto è possibile identificare, in tal modo, le fasce demografiche di popolazione a maggiore impatto sulla prescrizione, con la possibilità di identificare i primi indicatori grezzi di appropriatezza.
- *DDD/1000 soggetti/die*: numero medio di dosi di farmaco consumate per giornalmente ogni 1000 abitanti. Questo viene calcolato nel seguente modo:

N° totale di DDD consumate nel semestre per principio attivo

N° giorni* (N° del campione / 1000)

Dove:

N° giorni = numero di giorni presenti nel I semestre

N° campione= popolazione di riferimento, che può essere quella dei diabetici o il gruppo di controllo.

La DDD è definita come la dose media di un farmaco assunta giornalmente da un paziente adulto, con riferimento all'indicazione terapeutica principale del farmaco stesso. La DDD quindi rappresenta la dose di mantenimento della terapia e non la dose iniziale.

È importante non attribuire alla DDD un significato improprio, né di dose raccomandata, né prescritta: essa va considerata unicamente come strumento tecnico per misurare le prescrizioni dei farmaci. Va infatti evidenziato che la dose giornaliera effettivamente usata nel trattamento di pazienti, sia ospedalieri che extraospedalieri, può essere diversa dalla DDD [Clarke K.W et al, 1995]. Quando il farmaco ha un'indicazione principale, è usato per periodi prolungati ed ha intervalli di dosi terapeutiche non troppo ampi, può essere anch'essa utilizzata per stimare l'esposizione a farmaci di una popolazione.

5.4 (B) DESCRIZIONE GENERALE DEL CAMPIONE E STIME DI PREVALENZA

Lo studio è stato condotto analizzando i dati di prescrizione farmaceutica convenzionata di 8/13 AA.SS.LL campane. Le 8 AA.SS.LL in studio presentano una popolazione assistibile pari a 3.508.120 soggetti (circa il 60% della popolazione campana). Di questi i soggetti classificabili come diabetici in base al *cut-off* stabilito di 2 confezioni di antidiabetici in 6 mesi, sono 183.614 (~5,3% della popolazione di riferimento), di cui il 54,8% sono donne. Non sorprende che vi sia un numero maggiore di donne diabetiche esposte a terapia farmacologica: secondo i dati nazionali ISTAT 2006 il 44% delle donne diabetiche sono in trattamento contro il 38% degli uomini diabetici. In base alla suddivisione per terapia antidiabetica ricevuta, circa l'85% del campione di soggetti esposto ad A10 risulta in trattamento con l'ipoglicemizzanti orali, impiegati da soli (~78%) o in associazione all'insulina (~7%), predittori della forma di diabete di tipo 2 (Tabella 15).

Tabella 15. Descrizione generale del campione di soggetti esposto ad A10

	Soggetti esposti ad A10 (N=183.614)
Età media \pm DS	65 \pm 12,7
Sesso (% donne)	54,8
Insulina (%)	15,6
Ipoglicemizzanti orali (%)	77,6
Insulina + Ipoglicemizzante orale (%)	6,8

Come mostrato in Figura 12, in generale la prevalenza della malattia diabetica aumenta marcatamente dopo i 40-49 anni per raggiungere il picco nella fascia di età 70-79 anni (20,8%).

L'esposizione ad antidiabetici è più alta negli uomini fino alla classe di età 50-59 anni (9,6% vs 7,9%), per poi aumentare nelle donne in età avanzata (15,1 vs 18,1%, età \geq 80 anni), fenomeno probabilmente spiegabile dall'effetto combinato di due fattori: la presenza di un numero maggiore di donne anziane nella popolazione di riferimento e l'incremento con l'età della prevalenza della malattia diabetica.

L'analisi del tasso di esposizione per terapia antidiabetica e per età evidenzia come atteso un aumento della frazione di diabete di tipo 2 con l'avanzare dell'età (ipoglicemizzanti orali in mono o politerapia). Infatti il dato di prevalenza, descritto per la fascia di età 70-79 anni (Figura 12), pari a 20,8% ha la seguente composizione: il 3,2% è la frazione di diabete di tipo 1 (stimata dalla sola esposizione all'insulina), mentre il 17,5 % è quella attribuibile al diabete di tipo 2 (esposizione agli ipoglicemizzanti orali da soli o in associazione all'insulina) (Figura 13).

Il diabete di tipo 1 è una forma, invece, prevalentemente infantile-giovanile. Infatti la prevalenza d'uso di insulina, in monoterapia, è più elevata nella fascia di età 0-39 anni per poi diminuire drasticamente nelle fasce di età più anziane (Figura 14).

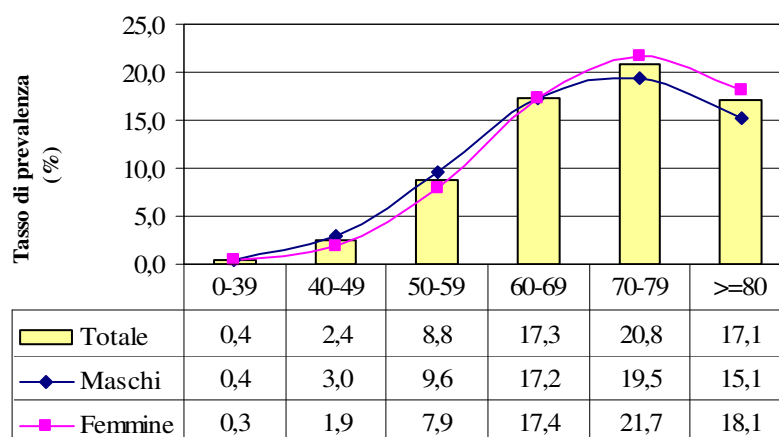


Figura 12. Distribuzione dei soggetti esposti A10 per sesso e classi di età

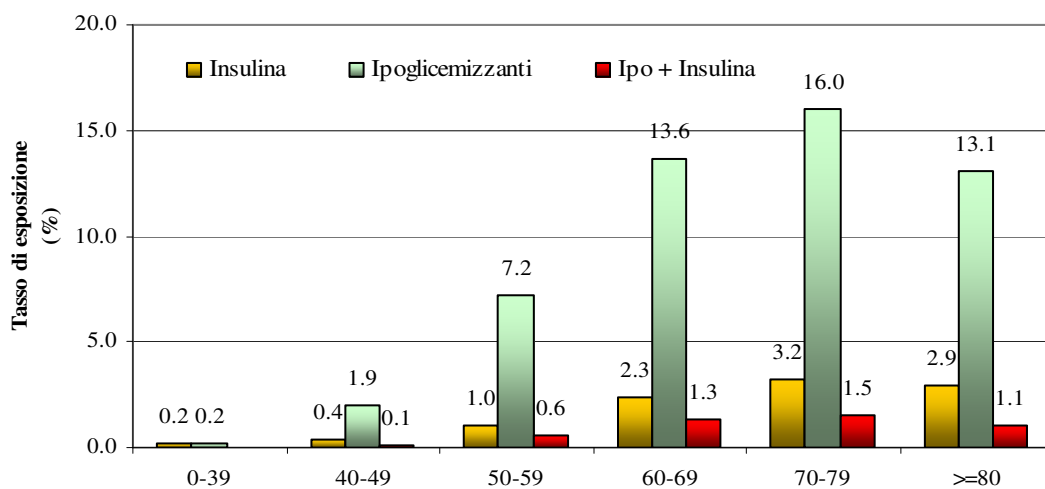


Figura 13. Tasso di esposizione per tipo di trattamento antidiabetico e classe di età

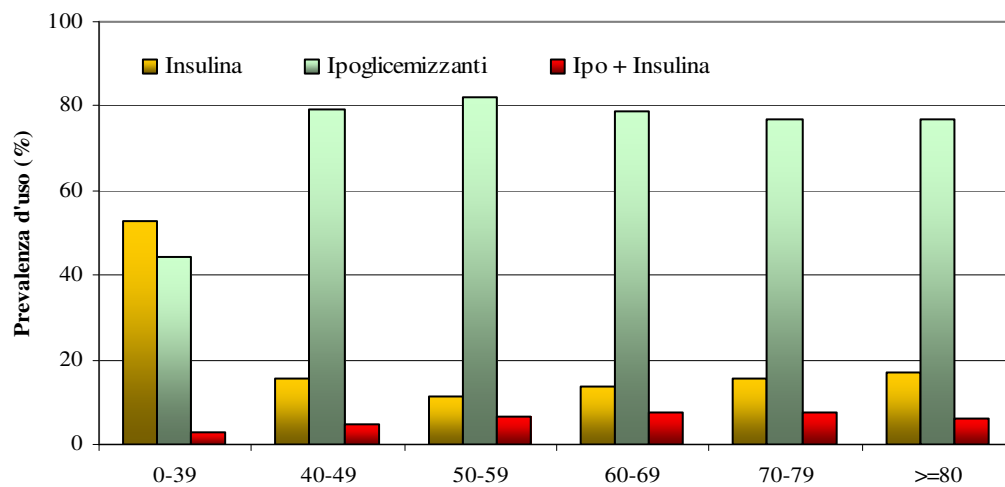


Figura 14. Prevalenza d'uso per tipo di trattamento antidiabetico e per classe di età

5.5 (B) ANALISI DELLA TERAPIA ANTIDIABETICA

Nel I semestre 2005, la spesa farmaceutica sostenuta dall'SSN per la popolazione diabetica in studio, è stata di oltre 65 milioni di euro (pari al 16,8% della spesa totale relativa alla popolazione di riferimento). Di questi solo il 19% è attribuibile a farmaci antidiabetici, in accordo con i dati nazionali

derivanti dallo studio CODE-2. In termini di volumi prescrittivi, il 26,5% delle dosi consumate da un soggetto diabetico è dovuto al trattamento specifico della patologia (Tabella 16).

Tabella 16. Prescrizione per i soggetti diabetici

Soggetti esposti ad A10 (N=183.614)	Spesa lorda			DDD/1000 soggetti/die	
	€	€/soggetto	% sul totale*	N°	% sul totale*
Farmaci antidiabetici	12.417.055	67,6	19,0	810	26,5
Farmaci concomitanti	52.901.589	288,1	81,0	2.279	73,5
Totale	65.318.644	355,7	100,0	3.089	100,0

*calcolata sul totale della spesa lorda per i soggetti esposti ad A10

In Tabella 17 e 18 sono mostrati i profili di trattamento con insulina e ipoglicemizzanti orali. È interessante notare che a fronte di 157.641 soggetti che hanno assunto ipoglicemizzanti, da soli o in associazione all'insulina, i relativi trattamenti (nel senso di principi attivi diversi utilizzati) rilevati sono stati 182.036, un rapporto tra numero di trattamenti assunti e numero di soggetti pari a 1,15. Circa i 2/3 dei soggetti in terapia con ipoglicemizzanti è trattato con metformina, da sola o in associazione alle sulfonammidi. Ciò indica un recepimento dei risultati di diversi studi pubblicati [Macfarlane DP et al, 2007] che hanno dimostrato ampiamente come l'efficacia e la sicurezza della metformina, soprattutto in pazienti diabetici obesi, sia associata ad una ridotta mortalità per eventi cardiovascolari.

I pazienti in terapia con insulina, da sola o in associazione agli ipoglicemizzanti, sono 41.201 (Tabella 18), mentre i trattamenti sono stati pari a 70.421. In media quindi, un soggetto ha ricevuto 1,7 trattamenti, ossia 1 paziente su 3 è trattato con due diversi tipi di insulina.

Tabella 17. Profilo di trattamento con ipoglicemizzanti orali

Ipoglicemizzanti orali[§]	N° soggetti trattati*	costo medio/die (€)
Metformina	46.387	0,1
Glibenclamide	7.305	0,1
Clorpropamide	86	0,1
Glipizide	207	0,2
Gliquidone	667	0,2
Gliclazide	18.016	0,2
Glimepiride	18.087	0,2
Fenformina e sulfonamidi	4.356	0,1
Metformina e sulfonamidi	75.873	0,1
Acarbosio	19	0,3
Rosiglitazone	3	0,5
Repaglinide	11.030	0,4

[§] con o senza insulina

* lo stesso soggetto può essere trattato con più farmaci o può aver cambiato il farmaco nel periodo di osservazione

Tabella 18 . Profilo di trattamento con insulina

Insulina[§]	N soggetti trattati*	costo medio/die (€)
rapida	35.768	0,7
intermedia	13.514	0,4
miscelata	20.702	0,5
lenta	437	0,3

[§] con o senza ipoglicemizzanti orali

* lo stesso soggetto può essere trattato con più farmaci o può aver cambiato il farmaco nel periodo di osservazione

5.6 (B) ANALISI "CASO-CONTROLLO" DELLE TERAPIE

CONCOMITANTI

L'analisi caso-controllo eseguita nel sottogruppo di soggetti con età superiore o uguale a 40 anni ha consentito di stimare il peso economico e il carico farmacologico delle terapie concomitanti associate alla malattia diabetica. Al fine di effettuare un confronto corretto tra i due gruppi, nei casi è stata esclusa la spesa e DDD relativa alla terapia antidiabetica; pertanto sono stati inclusi nell'analisi i casi

che nel periodo di osservazione avevano ricevuto almeno una prescrizione diversa da A10 (177.066 soggetti).

Dai risultati riportati in Tabella 19 si osserva che per un soggetto diabetico di età superiore o uguale a 40 anni in media è stato sostenuta una spesa e un consumo farmaceutico circa 2 volte superiore rispetto ad un soggetto non diabetico (295,8 vs 179,1 €/soggetto, $p < 0.0001$; 2.345 vs 1260 DDD/1000 soggetti/die).

Tabella 18. Analisi comparativa caso-controllo in soggetti con età ≥ 40 anni

	Casi (N=177.066)	Controlli (N=1.411.761)	P value
Spesa lorda /soggetto (€)	295,8	179,1	<0,0001
DDD/ 1000 soggetti/die	2.345,5	1259,8	

Stratificando il dato di spesa e di consumo farmaceutico per classi di età risulta una differenza caso-controllo sia in spesa sia in dosi dispensate massima nella fascia di età 40-49 anni (173,4 vs 78,7 €/soggetto; 1.786 vs 767 DDD/1000 soggetti/die), dove i casi presentano un carico farmacologico di circa 2,6 volte più elevato; per poi diventare sovrapponibile negli ultrasettantenni, dato che anche nel gruppo dei controlli vi è un maggior consumo farmaceutico con l'avanzare dell'età (Figura 15). In altre parole ciò significa che nella prospettiva dell'SSN solo per la terapia farmacologica un soggetto diabetico quarantenne genera un consumo in risorse pari ad un soggetto non diabetico sessantenne.

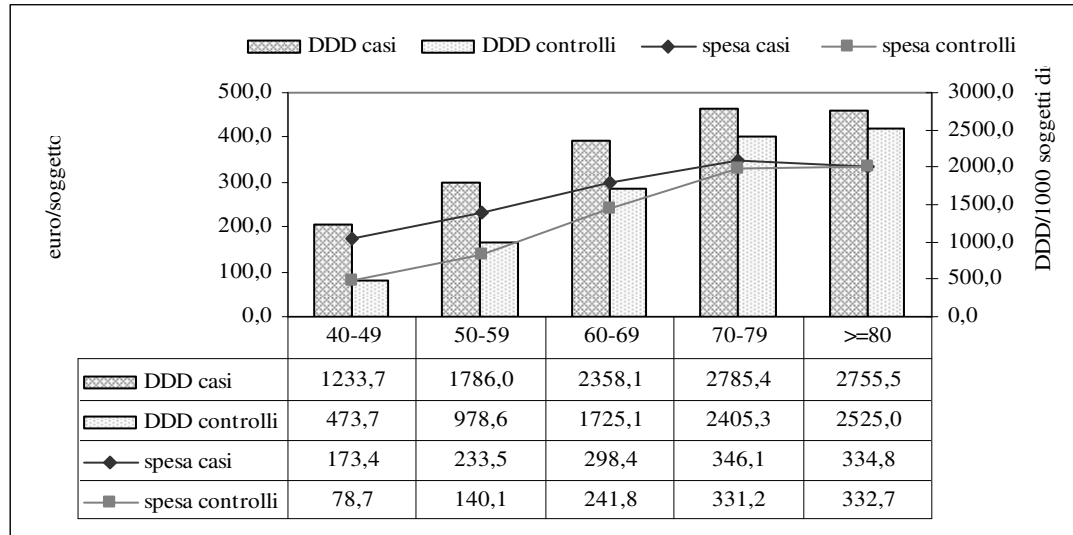


Figura15. Andamento della spesa e consumo per classe di età

Analizzando le terapie concomitanti per gruppo anatomico principale (ATC I livello) è interessante notare che nei casi il consumo in farmaci cardiovascolari ed ematologici risulta essere due volte superiore rispetto ai controlli (1.499 vs 663, cardiovascolari; 277 vs 120, ematologici). Ciò è giustificato dal fatto che come dimostrato in diversi studi, un soggetto diabetico ha un rischio maggiore (da 2 a 4 volte in più) di avere un primo evento cardiovascolare rispetto ad un non diabetico. Poiché tale rischio è stato stimato addirittura sovrapponibile a quello di un paziente non diabetico con malattia coronarica i pazienti diabetici devono essere inseriti in programmi di prevenzione secondaria che prevede di norma l'associazione di una terapia antiaggregante, ipolipemizzante e se necessaria antipertensiva.

Doppia rispetto ai controlli risulta essere anche l'esposizione a farmaci usati per gli organi di senso, integralmente attribuibile ai farmaci oftalmologici (ATC: S01). E' noto, infatti, che il diabete aumenta il rischio di sviluppare complicanze a livello oculare quali retinopatie e glaucoma; in un soggetto diabetico il rischio di cecità è stimato quattro volte superiore rispetto ad un soggetto non affetto da tale patologia [Bamashmus MA et al,].

L'analisi comparativa caso-controllo non evidenzia differenze circa il consumo registrato per gli antimicrobici e i farmaci agenti a livello del sistema nervoso centrale (Tabella19).

Tabella 19. Analisi caso-controllo delle terapie concomitanti

	DDD/1000 soggetti/die	
	Casi (N=177.066)	Controlli (N=1.411.761)
C Cardiovascolare	1.499,3	663,5
B Ematologici	277,1	120,3
A Gastrointestinale e metabolismo	106,9	78,0
M Muscolo-scheletrico	104,9	81,3
R Respiratorio	94,2	85,4
N SNC	59,2	53,6
G Genito-urinario e ormoni sessuali	50,8	49,8
S Organi di senso	48,3	21,0
J Antimicrobici	43,1	41,6
H Ormoni sistemici	42,9	50,3
L Antineoplastici	9,9	8,3
D Dermatologici	8,0	6,1
P Antiparassitari	0,6	0,6
V Vari	0,5	0,2

La Figura 16 mostra in dettaglio l'area cardiovascolare, disaggregata al II livello ATC: gli ACE-inibitori presentano la massima esposizione, confermando un livello prescrittivo doppio rispetto ai controlli. Tale situazione è attesa dato che gli ACE-inibitori rappresentano il trattamento antiipertensivo preferenziale nel soggetto diabetico, per l'effetto protettivo verso le complicanze microangiopatiche, come la prevenzione del danno renale e retinico [WHO, 1994].

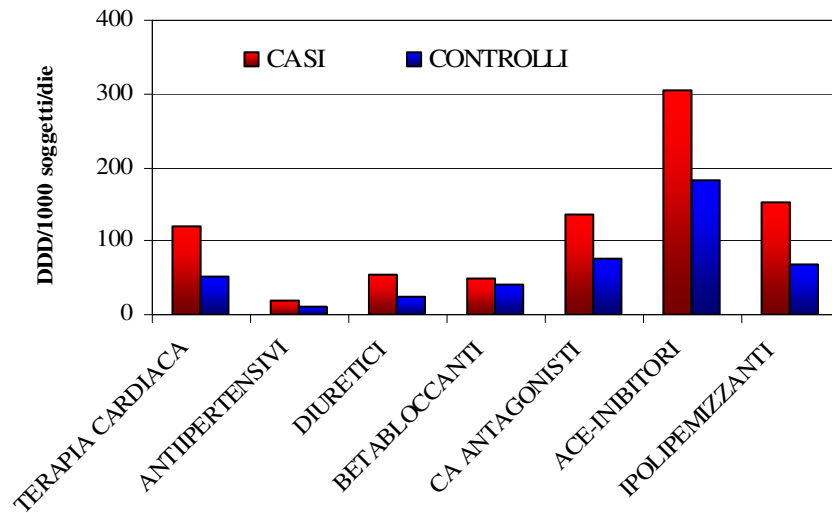


Figura 16. Profilo comparativo dei farmaci cardiovascolari

In Tabella 20 sono riportati i profili di trattamento per i farmaci cardiovascolari al V livello ATC. Il farmaco più utilizzato è la nitroglicerina, un farmaco tracciante assunto di norma in prevenzione secondaria, indicando che i soggetti diabetici vanno incontro con una frequenza elevata ad eventi cardiovascolari. Al secondo posto troviamo l'amlodipina un Ca-antagonista molto efficace nella terapia dell'ipertensione che rappresenta, insieme alle cardiopatie ischemiche, una delle complicanze quasi "inevitabili" causate dall'iperglicemia. Dopo gli antiipertensivi, amlodipina e furosemide, troviamo le statine, atorvastatina e simvastatina, farmaci ipolipemizzanti usati in prevenzione secondaria. Dai nostri dati risulta che solo il 24% dei pazienti diabetici assume ipolipemizzanti, nonostante le evidenze scientifiche hanno dimostrato ampiamente che all'impiego cronico di questi farmaci è associato una riduzione del rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare [Colhoun HM et al, 2004].

Tabella 20. I primi 5 farmaci cardiovascolari in termini di DDD

Principio attivo	N soggetti	DDD/1000 soggetti/die
Nitroglicerina	10,999	72,5
Amlodipina	11,049	63,7
Ramipril	7,594	64.1
Atorvastatina	10,074	61,4
Simvastatina	7,514	40,3

5.7 (B) CONCLUSIONI

L'analisi delle prescrizioni farmaceutiche attraverso i farmaci antidiabetici usati come traccianti ha consentito di realizzare una fotografia dell'epidemiologia della malattia diabetica in terapia farmacologica a livello locale. Nonostante i limiti legati all'assenza di una specifica indicazione attraverso i farmaci traccianti è stato possibile anche ottenere informazioni riguardo i costi ed i profili di trattamento impiegati in soggetti diabetici.

Confrontando il peso economico ed il carico farmacologico complessivo della popolazione diabetica rispetto alla non diabetica, è risultato che:

- un soggetto diabetico assorbe quasi il doppio in termini di consumo e spesa, la differenza è massima nel sottogruppo con età compresa tra i 40 e 49 anni;
- solo un quinto del costo medio farmacologico di un soggetto diabetico è attribuibile a farmaci antidiabetici
- il consumo in farmaci cardiovascolari, ematologici ed oftalmologici risulta essere più del doppio
- i farmaci ipolipemizzanti sono, tuttavia, sottoutilizzati nella popolazione diabetica in studio, nonostante i comprovati benefici riportati in letteratura.

L'uso del database relativo alle prescrizioni farmaceutiche è uno strumento importante che può condurre a: identificare coorti di pazienti afferenti a singoli medici di medicina generale per avviare gruppi di lavoro locali; effettuare studi di sottopopolazione mirati a pazienti critici; integrare i dati di

esposizione ai farmaci con quelli diagnostici, al fine di delineare strategie assistenziali e programmazione di interventi.

Nonostante i limiti legati all'assenza di una specifica indicazione, i dati di prescrizione possono essere utilizzati, anche, per valutare la qualità della cura. Attraverso tecniche di *record linkage* è infatti possibile legare alla prescrizione farmaceutica effettuata su un determinato paziente, informazioni riguardanti: (1) mortalità ed ospedalizzazione causa-specifica; (2) prestazioni specialistiche ambulatoriali; (3) esenzioni per patologia o invalidità (4) anagrafe pazienti. In tal modo è *possibile identificare i pazienti e sviluppare una serie di indicatori che a fronte di un miglioramento della qualità della cura siano anche in grado di razionalizzare i costi della terapia.*

Appare pertanto evidente che la diffusione di tali informazioni risulta di estremo interesse sia per i politici che devono implementare e valutare programmi di sanità pubblica, ma anche per gli stessi medici in quanto possono promuovere, di fatto, il dialogo tra specialisti diabetologi e medicina territoriale necessario per il raggiungimento di processi di cura condivisi.

PARTE C

Prevenzione cardiovascolare: aspetti clinici ed economici

5.1 (B) RATIONALE

EPIDEMIOLOGIA DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI (MCV)

Le malattie cardiovascolari (MCV) sono la principale causa di morte tra gli adulti. Dai dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità si evince che tali patologie da sole sono responsabili di un terzo di tutte le morti nel mondo, causando ogni anno più di 16 milioni di decessi [Mackay J et al, 2004]. Dati del 2003 mostrano, infatti, come le MCV siano la principale (37,3%) causa di morte negli Stati Uniti [American Heart Association, 2006]. In Europa esse causano 4,35 milioni di decessi ogni anno. Le principali forme sono le coronaropatie e l'ictus, responsabili rispettivamente della metà e di un terzo dei decessi [Petersen S et al, 2005].

In Italia le MCV rappresentano ancora oggi la principale causa di morte nel nostro paese, essendo responsabili del 44% di tutti i decessi. In particolare la cardiopatia ischemica è la prima causa di morte in Italia, rendendo conto del 28% di tutte le morti, mentre gli accidenti cerebrovascolari sono al terzo posto con il 13%, dopo i tumori. Considerando gli anni potenziali di vita perduti, cioè gli anni che ciascun deceduto avrebbe vissuto se fosse morto ad una età pari a quella della sua speranza di vita, le malattie cardiovascolari tolgono ogni anno oltre 300.000 anni di vita alle persone con meno di 65 anni, 240.000 negli uomini e 68.000 nelle donne (dati ISTAT).

In particolare, in Regione Campania ogni anno muoiono per infarto del miocardio acuto (IMA) circa 3.000 individui, il 60% dei quali di sesso maschile. Negli uomini, i decessi per questa singola causa rappresentano quasi l'8% del totale dei decessi; il 5% nelle donne. Le morti per IMA sono inoltre il 14% delle morti per malattie del sistema circolatorio (19% negli uomini, 10% nelle donne). La mortalità per infarto del miocardio è in evidente calo negli ultimi venti anni, essendo diminuita del 38% negli uomini e del 34% nelle donne. Il trend negativo interessa tutte le province campane; anche nella provincia di Napoli la mortalità per IMA, costantemente superiore a quella regionale fino agli inizi degli anni '90, negli ultimi anni è sovrapponibile al valore della Campania [<http://www.epicentro.iss.it>].

Questi dati spiegano quanto le malattie cardiovascolari siano rilevanti dal punto di vista sanitario e quanto sia importante riuscire ad individuare delle soluzioni atte a far diminuire tali valori; resta da chiarirne il significato economico.

L'IMPATTO ECONOMICO DELLE MCV

Nel 2006 è stata pubblicato il primo studio *cost of illness* che ha fornito una stima economica delle patologie cardiovascolari nei Paesi dell'Unione Europea (UE). In base ai risultati di questo studio nell'UE, la spesa sostenuta per le patologie cardiovascolari è stata stimata intorno ai 169 miliardi di euro l'anno. Le risorse impiegate per la diagnosi, trattamento e prevenzione (costi diretti) rappresentano il 63%, mentre, la perdita di produttività, dovuta alla condizione di morbidità o mortalità, e l'assistenza informale (costi indiretti) rappresentano, rispettivamente, il 20% e 17% della spesa totale sostenuta per le patologie cardiovascolari [Leal J et al, 2006].

Nel 2005 è stata presentata al congresso dell'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research l'analisi interinale condotta su uno studio [de Portu S et al, 2005] atto a stimare la prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolari in soggetti di età fra i 40 e i 79 anni. Settecento medici di medicina generale, appartenenti alla Società Italiana di Medicina Generale, si sono impegnati ad arruolare, in base ad un algoritmo casualizzante, 16 soggetti ciascuno; per ciascuno di questi soggetti è stata compilata una scheda di raccolta dati informatizzata, e sono stati effettuati un prelievo di sangue e altre procedure. Al completamento dello studio saranno stati arruolati 11.000 soggetti.

L'analisi interinale è stata condotta quando lo studio aveva arruolato poco meno di 4.000 soggetti. Su questi 4.000 sono stati individuati 197 coronaropatici. Al fine di stimare le risorse assorbite da un soggetto coronaropatico è stato eseguito uno studio caso-controllo. Sono stati selezionati 197 controlli, tra i 4000 soggetti arruolati, appaiati per età e sesso a 197 casi. L'età media era di 65,3 anni ($\pm 8,8$) e il gruppo era composto per circa il 70% da maschi, con questa ripartizione delle malattie coronariche: il 35,5% aveva l'angina, il 23,9% un pregresso infarto, il 2,5% una rivascolarizzazione, il 38,1% due o più degli eventi suddetti, e ciò con una prevalenza omogenea con quella riscontrabile nel

“progetto cuore” dell’ISS (40-49 aa: 1%; 50-59 aa: 4,2%; 60-69 aa: 6,7%; 70-79 aa:11,6%).

Da questo studio osserviamo che, in media, il paziente coronaropatico costa al SSN 351,7 euro/mese, rispetto ai 110 euro/mese per il controllo e con una differenza altamente significativa di oltre 241 euro/mese. I costi diretti si riferiscono alle visite mediche, farmaci, diagnostica e ospedalizzazioni.

Un’altra osservazione che è possibile fare riguarda il gradiente in funzione dell’età: il costo nei coronaropatici, infatti, tende a decrescere con il crescere dell’età, nel momento in cui altre malattie si fanno più frequenti nei non coronaropatici, per cui la differenza è massima nei soggetti più giovani, sotto i 60 anni, ed è minima nei soggetti settantenni (Tabella 21).

Questo fenomeno è probabilmente legato a un effetto di sopravvivenza, il cosiddetto *healthy survivor effect*, per il quale a 75-79 anni arrivano soltanto i soggetti che erano i “migliori” coronaropatici, mentre gli altri soggetti vengono persi prima.

Tabella 21. Costo/medio/paziente/mese

	Casi Media	Controlli Media	Δ (IC 95%)*	p
Totale	351.7	110.3	241.36 (120.4,362.3)	<0.0001
Maschi	428.3	126.6	301.69 (131.9,471.4)	<0.0001
Femmine	172.5	72.2	100.25 (17.2,183.3)	0.01
Età(anni)				
40-59	432.0	64.1	368.01 (105.8,630.2)	<0.0001
60-69	402.5	100.7	301.78 (84.0,519.5)	<0.0001
70-79	222.8	159.2	63.58 (-63.8,190.9)	0.017

* IC= Intervallo di confidenza al 95%

Fonte: de Portu S et al, Value Health 2005

È COSTO/EFFICACE TRATTARE LE MCV?

La domanda sulla costo/efficacia del trattamento delle malattie cardiovascolari andrebbe posta in una maniera più specifica: "È costo/efficace trattare le malattie cardiovascolari in modo appropriato?". Un'analisi sui dati cumulati di diversi studi condotti nell'arco degli ultimi 10 anni, dallo studio 4S in poi, mostra che, su 1.000 soggetti trattabili in prevenzione primaria, trattati in maniera appropriata e continuativa con una statina, in funzione dell'efficacia della statina (cioè di quanto è in grado sostanzialmente di ridurre il colesterolo totale e LDL e di aumentare l'HDL), è possibile evitare tra i 70 e i 110 eventi in 10 anni, dove il numero maggiore di eventi evitati corrisponde alle statine più efficaci, e quello minore alle statine meno efficaci.

Questo significa, per questa ipotetica coorte di 1.000 soggetti trattati per 10 anni, prevenire tra le 30 e le 50 morti circa o guadagnare tra i 150 e i 250 anni di vita [Mantovani LG et al, 2007].

È possibile, su queste basi, fare una valutazione farmacoeconomica.

Operando una stima molto conservativa, possiamo calcolare una spesa intorno ai 4,5 milioni di euro per 10 anni per 1.000 pazienti, con un risparmio di circa mezzo milione di euro dovuto al calcolo dei costi in acuto degli eventi evitati, per una spesa quindi di circa 4 milioni di euro in 10 anni. Ora, considerando che il trattamento fa guadagnare circa 200 anni di vita, possiamo indicativamente determinare il costo di prolungamento della sopravvivenza di un anno in circa 15-20.000 euro. Questo anno, ottenuto in prevenzione primaria, è un LYG (anno di vita guadagnato), ma è anche un QALY perché il soggetto è sostanzialmente libero da malattia ed è sostanzialmente in perfetta salute. In Italia, non esiste un cut-off di riferimento tale per cui è raccomandato un intervento sanitario con un rapporto di costo/efficacia al di sotto del cut-off mentre non lo è, un intervento con un rapporto di costo/efficacia al di sopra del cut-off. Per tale motivo nel nostro Paese si è scelto come riferimento il cut-off di 30-35.000 sterline per QALY (equivalente ai nostri 50-55.000 euro) stabilito dall'istituzione britannica NICE (*National Institute of Clinical Excellence*).

Confrontando il rapporto di 15-20.000 per QALY con il cut-off di 50.000 euro per QALY, è possibile affermare che il rapporto di costo/efficacia medio della terapia con statine è abbondantemente entro i limiti di ciò che è considerato in letteratura come costo/efficace in sanità.

5.2 (C) OBIETTIVO DELLO STUDIO

Le raccomandazioni dei clinical trials sulle strategie di prevenzione farmacologica cardiovascolare indicano l'assunzione di dosi adeguate e la continuità del trattamento con statine.

Nella pratica clinica i benefici clinici ottenuti risultano essere inferiori rispetto ai risultati derivanti dai trial clinici. Questo perché, nella pratica, le statine sono ancora ipoprescritte, impiegate in maniera sub-ottimale e soprattutto per brevi intervalli di tempo. Dati derivanti da diversi studi mostrano che meno del 40% dei soggetti riceve una copertura da statina maggiore o uguale dell'80% in un anno e circa la metà dei soggetti interrompe la terapia entro i 6 mesi dall'inizio del trattamento [Bouchard MH et al, 2007].

La scarsa aderenza alla terapia con statine rappresenta un problema in quanto oltre a non essere garantiti i benefici clinici, comporta una spesa farmaceutica che può essere considerata inappropriata, fenomeno che diventa sempre più importante da controllare a causa di risorse economiche sempre più limitate.

In base a tali premesse gli obiettivi del presente studio sono stati:

- Descrivere da un punto di vista epidemiologico la popolazione in trattamento con statine nella Regione Campania;
- Valutare la prescrizione in soggetti che ne avrebbero l'indicazione terapeutica secondo la nota 13 (pazienti diabetici o con malattie cardiovascolari);
- Valutare l'aderenza al trattamento con statine.

5.3 (C) METODI

FONTE DEI DATI

E' stata eseguita un'analisi retrospettiva delle prescrizioni farmaceutiche erogate in regime SSN nelle 13 AA.SS.LL campane. In Tabella 22 è riportata l'analisi delle qualità dei dati suddivisa per singola ASL, eseguita seguendo la metodologia descritta nella PARTE B.

Sono stati inclusi nello studio i soggetti che nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2005 e 31 dicembre 2005 hanno ricevuto almeno una prescrizione di statina, identificata attraverso il codice ATC C10AA.

Tabella 22. Controllo di qualità dei dati

ASL	N ricette (A)	Linkage database Codice del farmaco (B)	Linkage database Codice Fiscale (C)	% B/A	% C/B*
AVELLINO 1	1.310.394	1.302.741	1.270.469	99,4	96,4
AVELLINO 2	2.483.769	2.447.923	2.463.451	98,6	97,7
BENEVENTO 1	2.749.108	2.719.851	2.663.329	98,9	95,9
CASERTA 1	3.493.364	3.488.728	3.362.853	99,9	96,1
CASERTA 2	4.294.558	4.272.422	4.176.869	99,5	96,8
NAPOLI 1	10.312.842	10.242.957	10.235.791	99,3	98,6
NAPOLI 2	4.200.564	4.200.564	4.160.735	100,0	99,1
NAPOLI 3	3.602.618	3.602.520	2.888.592	100,0	80,2
NAPOLI 4	4.713.880	4.678.761	4.667.271	99,3	98,3
NAPOLI 5	5.648.691	5.613.858	5.526.145	99,4	97,2
SALERNO 1	3.378.188	3.369.710	3.319.808	99,7	98,0
SALERNO 2	4.293.550	4.284.913	4.212.667	99,8	98,0
SALERNO 3	2.387.511	2.372.947	2.350.933	99,4	97,9
CAMPANIA	52.869.037	52.597.895	51.298.913	99,5	96,5

* Percentuale di ricette utilizzate nelle analisi

TRATTAMENTI CONCOMITANTI

La presenza di malattie cardiovascolari o di fattori di rischio è stata valutata identificando tra tutti i pazienti trattati con statine quelli che nello stesso periodo di tempo hanno ricevuto una o più prescrizioni di farmaci appartenenti ad uno dei seguenti gruppi definiti mediante classificazione ATC:

- A10 (insuline ed ipoglicemizzanti orali) come indicatore per il diabete;
- B01(antitrombotici);
- C01 (stimolanti cardiaci, antiaritmici, nitrati);
- C02 (antipertensivi);
- C03 (diuretici);
- C07 (betabloccanti);

- C08 (calcioantagonisti);
- C09 (sostanze ad azione sul sistema renina angiotensina) come indicatori per le malattie cardiovascolari.

INDICATORI DI APPROPRIATEZZA

Al fine di valutare l'appropriatezza d'uso abbiamo stimato:

- percentuale di utilizzatori, ossia di soggetti che in un anno hanno ricevuto una sola prescrizione di statina;
- percentuale di utilizzatori che in un anno hanno ricevuto una copertura da statina maggiore o uguale dell'80%.

Il presupposto è che per essere efficace è necessario che il trattamento sia persistente. Una elevata percentuale di soggetti con una sola prescrizione in un anno e/o con una copertura inferiore all'80% indica una scarsa appropriatezza d'uso.

E' stato impiegato *il Medication Possession Ratio (MPR)* per stimare l'aderenza al trattamento.

L'MPR riflette la proporzione di giorni durante i quali l'utilizzatore risulta essere coperto dall'approvvigionamento del farmaco. In pratica è un rapporto, dove, il numeratore è il numero totale di giorni di copertura con il farmaco, mentre, il denominatore è il numero totale di giorni di osservazione.

L'individuazione di un *cut-off* assoluto per la persistenza al trattamento, genera una misura di persistenza dicotomica per ciascun individuo: persistente o non-persistente.

E' importante tener presente che di per sé l' MPR non contiene informazioni sulla necessità di rifornirsi di farmaco nuovamente o sulla persistenza, però se il valore di MPR classifica un paziente come persistente, tale misura può poi dare informazioni sulla durata della terapia e sulla consistenza del rifornimento.

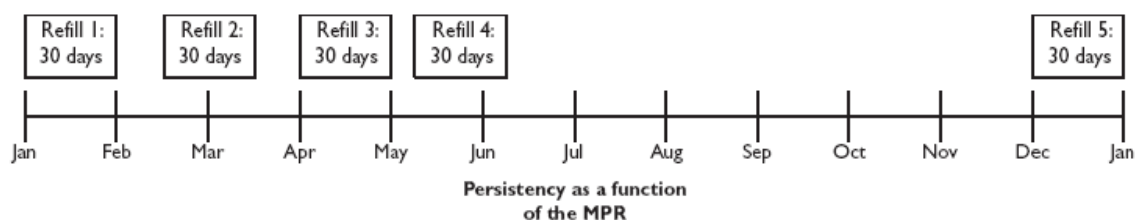
Un MPR maggiore o uguale all' 80% [*Benner JS et al, 2002; Rizzo JA et al 1997*], rappresenta una soglia ragionevole per individuare la persistenza poiché indica che il paziente viene interessato da una bassa quantità di giorni nei quali esso è privo di farmaco e, di conseguenza, questo significa che l'utilizzo del farmaco, nell'arco temporale di osservazione, è stato abbastanza continuativo (Figura 17).

Per stimare la persistenza è importante porre attenzione al periodo di osservazione. Soggetti con un periodo di osservazione pari a 3 mesi, hanno una maggiore probabilità di risultare persistenti rispetto ad altri con un periodo di osservazione di 12 mesi, in quanto osservati per un arco temporale inferiore. Pertanto è necessario riferirsi ad un periodo di osservazione che sia uniforme per tutti gli utilizzatori [Johnson ES et al, 2002].

La nostra analisi sulla persistenza al trattamento con statine è stata eseguita sul sottogruppo di soggetti che ha ricevuto almeno una prescrizione di statina nel mese di gennaio 2005, escludendo ovviamente tra questi gli utilizzatori sporadici. In questo modo abbiamo selezionato i soggetti con uno stesso T₀, inteso come tempo di ingresso del soggetto nell'analisi, in quanto osservabili tutti per lo stesso periodo di osservazione (365 giorni).

$$MPR = (30+30+30+30+30)/365 = 41\%$$

Paziente non persistente



$$MPR = [31+28+31+(30*9)]/365 = 99\%$$

Paziente persistente

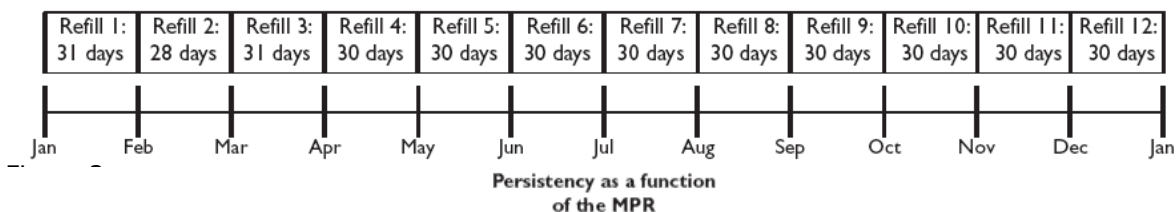


Figura 17. Schema illustrativo per il calcolo dell'MPR

5.4 (C) DESCRIZIONE DEL CAMPIONE

I pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione di statina nel periodo compreso tra il 1 gennaio 2005 e il 31 dicembre 2005 sono stati circa 410.594, pari al 7,3% della popolazione totale campana (~5.6 milioni di abitanti), con una età media di 64 anni. Il 15% di questi riceve in un anno un'unica prescrizione di statina.

Il consumo totale di statine espresso in DDD/1000 abitanti/die è pari a 46,1. L'andamento del consumo stratificato per sesso e classe di età segue l'epidemiologia delle malattie cardiovascolari. Infatti come atteso, l'esposizione aumenta con l'età raggiungendo il picco nella fascia 65-74 anni; inoltre risulta più elevata negli uomini, nella fascia 45-64 anni si osserva un rapporto maschi/femmine di 2:1. Ciò non sorprende se riconsidera che, in generale, il rischio cardiovascolare inizia ad aumentare in modo importante nell'uomo dopo i 45 anni e nella donna dopo i 55 anni, per quest'ultima in coincidenza con la menopausa in quanto viene a mancare l'effetto protettivo esercitato dagli estrogeni.

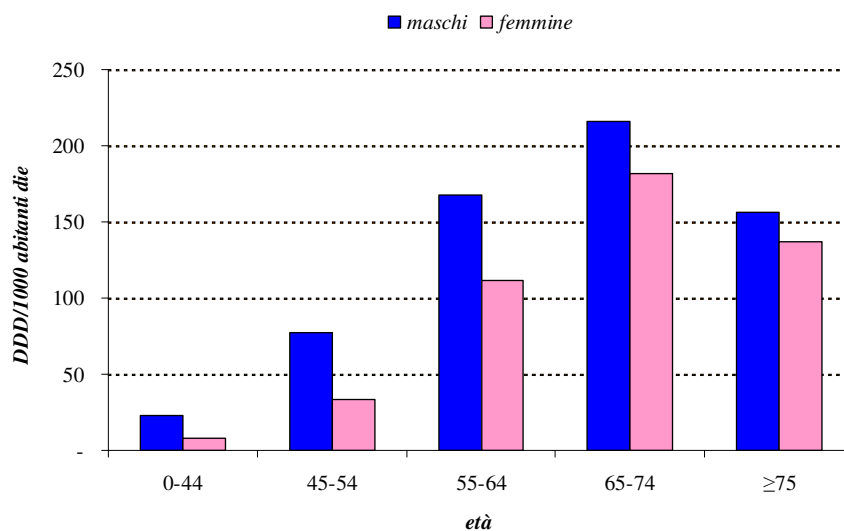


Figura 18. Andamento del consumo di statine per sesso e classi di età

Stratificando il dato di consumo a livello del V livello ATC, emerge che l'atorvastatina è la più utilizzata rappresentando il 40,6% di tutte le dosi dispensate di statine; segue la simvastatina, con il 31,1% (Tabella 23). Il 92,2% degli utilizzatori non cambia la statina nel corso dell'anno.

Tabella 23. Prescrizione di statine

Principio attivo	DDD/1000 ab/die	%*
Atorvastatina	18,76	40,6
Simvastatina	14,36	31,1
Pravastatina	5,65	12,2
Rosuvastatina	3,99	8,6
Fluvastatina	3,40	7,4
Totale	46,16	100

* calcolata sul totale delle DDD di statine dispensate

5.5 (C) ANALISI DEI TRATTAMENTI CONCOMITANTI

Il 77,8% degli utilizzatori di statine ha ricevuto nel periodo considerato almeno una prescrizione di farmaci predittori di diabete (A10) e/o di malattia cardiovascolare (B01, C01, C02, C03, C07, C08, C09). La prevalenza di soggetti diabetici tra gli utilizzatori di statine risulta solo del 23,2% (Tabella 24). Questo dato conferma quanto già emerso dallo studio farmacoepidemiologico sulla malattia diabetica, descritto nella Parte B.

La nota AIFA 13 prevede la possibilità di considerare il diabete come "equivalente ischemico", in accordo con quanto affermato dalle più recenti Linee Guida americane [*American Diabetes Association, 2005*], e per questo lo pone tra le condizioni da considerare in prevenzione secondaria. Pure in presenza di livelli normali di lipidi circolanti, il diabete in sé è responsabile di modifiche della composizione e distribuzione delle frazioni lipoproteiche, come conseguenza dell'effetto della iperglicemia sulle sottofrazioni LDL che divengono piccole, dense ed ancor maggiormente aterogene. Inoltre nei diabetici in cattivo compenso metabolico la alterazione lipidica più frequente è un basso

livello di colesterolo HDL indipendente dal sesso, il che spiegherebbe la mancata protezione nei pazienti di sesso femminile, che presentano un rischio cardiovascolare uguale a quello dei maschi.

Tuttavia nonostante la patologia diabetica sia presente tra le indicazioni alla prescrivibilità di statine, secondo la nota AIFA 13, esse risultano ancora ipo-prescritte.

Uno scenario simile si ripropone andando a considerare le co-prescrizioni di nitrati, identificati attraverso il codice ATC C01D. Dopo le prime osservazioni cliniche di L. Brunton (1867) e W. Murrell (1879) i nitrati organici sono ormai utilizzati per la terapia dell'angina pectoris da oltre un secolo. L'impiego primario di questi farmaci nella profilassi e nel trattamento dell'ischemia miocardica nei pazienti con aterosclerosi coronarica, si è successivamente esteso al miglioramento dei segni e sintomi dello scompenso cardiaco congestizio [Lüscher TF et al, 1991].

Andando a considerare i soli soggetti che nel corso del 2005 hanno ricevuto almeno una prescrizione di un nitrato, preso come tracciante, per quanto detto, di una diagnosi di patologia ischemica o di scompenso cardiaco, solo nel 26% dei casi si osserva una co-prescrizione di statina.

Tabella 24. Co-prescrizioni di farmaci predittori della patologia diabetica e/o cardiovascolare

	Utilizzatori %*
Antidiabetici	23,2
Antiaggreganti piastrinici	49,2
Terapia cardiaca	22,9
Antipertensivi	6,0
Diuretici	18,7
Betabloccanti	24,8
Calcio-antagonisti	28,4
Sostanze che agiscono sul sistema renina-angiotensina	52,5

* calcolata sul totale di utilizzatori di statine

5.6 (C) ANALISI DELL'ADERENZA ALLA TERAPIA CON STATINE

Per l'analisi dell'aderenza terapeutica sono stati selezionati i soli soggetti che hanno ricevuto la prima prescrizione nel mese di gennaio in quanto osservabili per l'intero anno. Tra questi sono stati esclusi i soggetti che avevano ricevuto una sola prescrizione nel corso dell'anno.

Dei 110.948 soggetti, partecipanti all'analisi, il 43% presenta un MPR maggiore o uguale a 80%, ossia risulta persistente. La persistenza è significativamente più alta nel gruppo degli uomini. Non si osservano significative differenze legate all'età (Figura 19).

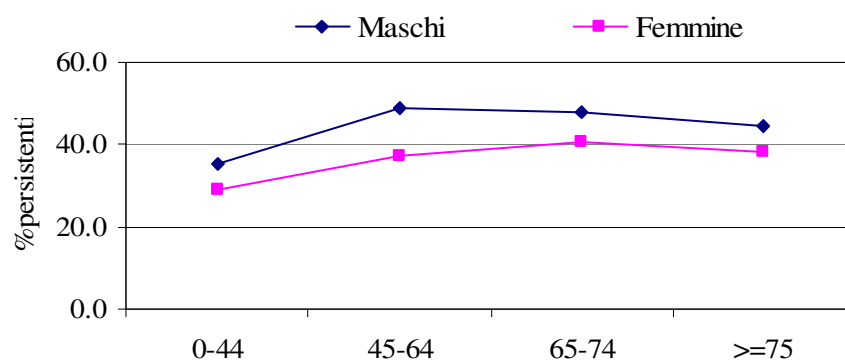


Figura 19. Distribuzione dei soggetti persistenti per sesso e classi di età

La persistenza al trattamento con statine è più elevata nel sottogruppo di soggetti che segue una concomitante terapia cardiovascolare o antidiabetica rispetto a coloro che non fanno uso di questi farmaci. Analizzando la persistenza per principio attivo si osserva che l'atorvastatina è associata alla più elevata percentuale di soggetti aderenti alla terapia (50,2%), seguita dalla simvastatina con il 41,8%.

Tabella 25. Analisi della persistenza al trattamento con statine

	Totali	Persistenti	% persistenti
Simvastatina	40.264	16.825	41,8
Pravastatina	19.232	6.531	34,0
Fluvastatina	5.409	2.339	43,2
Atorvastatina	36.585	18.377	50,2
Rosuvastatina	9.458	3.617	38,2
Totale	110.948	47.689	43,0

5.7 (C) CONCLUSIONI

I risultati del presente studio evidenziano tre punti di criticità legate all'impiego delle statine sul territorio:

1. Ipoprescrizione in soggetti nonostante la presenza dell'indicazione (solo il 23% dei pazienti diabetici e il 26% dei soggetti in terapia con nitrati ha ricevuto in un anno almeno una prescrizione di statina);
2. Elevata percentuale di soggetti sporadici (il 15% dei soggetti ha ricevuto una sola prescrizione di statina in un anno);
3. Scarsa aderenza al trattamento (solo il 43% dei soggetti è ancora in terapia dopo un anno).

Il problema della prescrizione appropriata delle statine è stato proposto in modo ricorrente negli ultimi anni sia per le importanti ripercussioni nell'ambito della prevenzione cardiovascolare sia per gli aspetti economici.

La continuità nell'assunzione di terapie croniche con statine è importante per ottenere i benefici attesi dalla terapia ed il problema della scarsa *compliance* da parte del paziente alla assunzione cronica è reale.

In generale la bassa aderenza riscontrata può essere attribuita a diversi fattori quali la scarsa motivazione del paziente, la scarsa efficacia, la comparsa di effetti collaterali durante il trattamento, la mancata comunicazione medico-paziente.

La comparsa di reazioni avverse può solo in parte spiegare l'elevato tasso d'interruzione riscontrato. Nello studio 4S l'interruzione del trattamento per la comparsa di eventi avversi rappresenta solo il 6% del 50% dei casi d'abbandono [4S Group, 1994]. Nello studio HPS, invece, le reazioni avverse rappresentano il 2% del totale delle interruzioni che nel corso di 5 anni hanno interessato circa il 30% dei pazienti [HPS Group, 2002].

L'iperlipidemia, come l'ipertensione, è una patologia asintomatica perciò la percezione di un beneficio non immediato può portare il paziente a non essere sufficientemente motivato a proseguire la terapia. In quest'ottica una comunicazione efficace tra medico e paziente può essere determinante per un miglioramento dell'aderenza terapeutica.

Le conseguenze che ne derivano sono rappresentate da un incremento dei costi che non si associa ad un vantaggio clinico per il paziente.

Il sistema sanitario dovrebbe comprendere appieno il valore della adeguata compliance alle terapie croniche (una volta valutata la correttezza delle indicazioni ed il ragionevole rapporto rischio-beneficio) e organizzare il sistema cercando di "tutelare" la cronicità della terapia. Si assiste invece, alla pressione verso i MMG per una "acritica" riduzione di spesa che può, consciamente o inconsciamente, condurre ad una attenuazione dell'impegno per una prolungata e regolare assunzione di farmaci da parte dei pazienti. Questo potrebbe spiegare anche il fenomeno della ridotta esposizione al trattamento in categorie di soggetti che ne potrebbero beneficiare (sotto-utilizzo di statine in prevenzione secondaria).

Capitolo 6
DISCUSSIONE

6.1 DISCUSSIONE

L'analisi dei comportamenti prescrittivi della medicina generale, in Regione Campania, ha consentito di delineare un quadro circa la pratica clinica locale relativa alla gestione di patologie ad elevata prevalenza e impatto economico. Tale analisi è stata eseguita focalizzando l'attenzione sia sugli aspetti clinici che economici.

Gli studi presentati evidenziano come, a livello della pratica clinica, siano inscindibili due aspetti: quello che riguarda la responsabilità di fornire elevati livelli di efficacia delle prestazioni e quello che riguarda la responsabilità di un consumo di risorse appropriato.

E' evidente che per il medico, ed in particolare per il MMG, assolvere entrambi i compiti non è facile.

Tale difficoltà è dipende essenzialmente da tre fattori:

1. L'enorme sviluppo delle conoscenze in medicina, parallelamente allo sviluppo tecnologico applicato alla diagnosi e alla terapia, danno oggi al medico una possibilità notevole di scelta di strumenti da utilizzare nella soluzione di problemi. Tuttavia muoversi tra questa molteplicità di strumenti comporta per i medici, in assenza di chiare raccomandazioni, un alto livello di variabilità che va dall'attuare in modo appropriato interventi efficaci tenendo anche conto dei criteri di economicità e soddisfazione del paziente, sino al praticare interventi inefficaci con inutile dispendio di risorse e rischi per i pazienti.
2. La crescente diffusione di informazioni e l'attenzione da parte del cittadino ai temi della salute spesso portano ad una circolazione di informazioni non corrette che si traducono, a seguito di una pressante richiesta al MMG da parte del soggetto, in una erogazione di prestazioni inefficaci e dispendio di risorse.
3. La crescente pressione dei decisori locali che, a fronte di risorse limitate, richiedono al MMG una maggiore attenzione verso l'efficienza degli interventi erogati.

Il fenomeno dell'appropriatezza è l'unica logica di unione tra i tre attori del sistema: medico, paziente e *decisor maker*. Nella prospettiva della sanità, infatti, l'appropriatezza può essere intesa come la capacità di assicurare, utilizzando le risorse disponibili in modo efficiente, servizi e prestazioni efficaci, ovvero capaci di rispondere alla domanda di salute espressa e inespressa individuale, familiare e sociale. In altre parole l'appropriatezza corrisponde ad un mix di efficacia ed efficienza.

Le linee-guida, in quanto sintesi delle informazioni scientifiche disponibili, possono essere un utile strumento per prendere decisioni, orientare i comportamenti e quindi promuovere l'appropriatezza. E' evidente che esse vanno opportunamente implementate ed adattate al contesto locale, perché possano essere applicabili (processi di cura). La definizione di processi di cura condivisi con il medico (specialista e medicina generale) costituisce il primo passo verso la costruzione di un'alleanza medico-paziente-decisore, indispensabile per ottenere una allocazione razionale delle risorse garantendo al tempo stesso la "salute".

Nel processo di *priority setting*, i dati provenienti dalla Medicina Generale sono una risorsa di informazioni importante, in quanto, in grado di fare emergere i reali bisogni di salute della popolazione, difficoltà di accesso agli interventi e allo stesso tempo punti di criticità dei comportamenti prescrittivi. Tramite la loro esperienza professionale, i MMG potrebbero essere in grado di fornire evidenze atte a supportare l'erogazione di specifici servizi e di introdurre nuovi approcci atti a risparmiare le risorse e a migliorare gli *outcome* sanitari.

6.2 PROSPETTIVE FUTURE

Una volta individuate le aree di criticità nella pratica prescrittiva, ci si dovrebbe chiedere: cosa si può fare per migliorare l'appropriatezza prescrittiva?

Due sono i suggerimenti che possiamo dare:

- Migliorare il dialogo medico-paziente;
- La verifica periodica da parte del medico del proprio operato.

E' convinzione comune, infatti, che una buona comunicazione tra medico e paziente sia basilare per migliorare la salute. Il dialogo con il paziente non è una perdita di tempo, ma, anzi, un utile strumento che orienta verso la diagnosi.

Per quanto riguarda il secondo punto, basta citare un dato per capirne l'importanza. Nella medicina generale danese meno del 15% dei soggetti risulta non aderente alla terapia con statine [Larsen J et al, 2002]. Ciò è dovuto soprattutto all'applicazione di processi di *clinical audit*, basati su autoanalisi, verifiche di qualità e confronto di gruppo.

Anche nella nostra realtà questi processi potrebbero essere facilmente attuati.

Eseguendo le prescrizioni con l'ausilio di un software, oggi, il MMG è in grado in tempo reale di sapere se: il paziente con indicazione riceve il trattamento di provata efficacia, se il paziente senza indicazione riceve il trattamento, se il paziente in trattamento ha ricevuto o meno un numero di confezioni compatibile con un'assunzione regolare del farmaco.

Il processo di autoanalisi, eseguito periodicamente (ogni 6 mesi o 1 volta l'anno), è un utile strumento che potrà consentire al medico di fare il punto della situazione sui propri pazienti.

Attraverso, poi, un confronto tra pari (medici della stessa *equipe* o tra *equipe* diverse o MMG e specialista) il medico potrà raggiungere una crescita professionale consentendogli di migliorare il proprio operato.

BIBLIOGRAFIA

AGREE. Uno strumento per la valutazione della qualità delle linee guida cliniche. Collana Dossier n 60, 2002. Bologna, Agenzia Sanitaria Regionale (URL: www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan/pubblicazioni/).

Agreus L Natural history of dyspepsia; Gut 2005; 50 (Suppl IV): 2-9.

Agreus L, Svardsudd K, Nyren O. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. Gastroenterology 1995; 109: 671-80.

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 28:S4-S36, 2005.

Annuali AMD 2006.

Annuario statistico ISTAT 2006.

Bamashmus MA, Matlhaga B & Dutton GN (2004). Causes of blindness and visual impairment in the west of Scotland. Eye 18: 257-261.

Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Longterm persistence in use of statin therapy in elderly patients. JAMA. 2002; 288:455-461.

Bergman U, Grimsson A, Wahba AHW, Westrhalm B, eds. Studies in drug utilization (European Series 8). Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1979.

Bouchard MH, Dragomir A, Blais L, Berard A, Pilon D, Perreault S. Impact of adherence to statins on coronary artery disease in primary prevention. Br J Clin Pharmacol. 2007 Jun;63(6):698-708.

Bruno, G., & Rivetti, M. (2002). Epidemiologia del diabete mellito. In M. Manai (Ed.), Aspetti attuali del diabete mellito 2002. Quartu Sant'Elena7 Graf and Graf.

Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PAC et al Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA 1999; 282: 1458-1465.

Caffari B, di Giovanbattista G, Cattaruzzi C, Mazzolani M, Vaccheri A. La lista delle DDD del DURG-Italia. Giornale Italiano di Farmacia Clinica 1995; 9 (3): 91-137.

Clarke K.W, Gray D. The Defined Daily Dose as a tool in Pharmacoeconomics. Advantages and limitations. Pharmacoeconomics 7 (4), 280-283, 1995.

Clarke KW, Gray D. The Defined Daily Dose as a tool in Pharmacoeconomics. Advantages and limitations. Pharmacoeconomics 1995; 7 (4): 280-283.

Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364: 685-96.

Compliance study 1993-1998. Br J Clin Pharmacol. 2002 Apr;53(4):375-8.

Costa JL, Hochgeschwender U, Brennan M. The role of melanocyte-stimulating hormone in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. Treat Endocrinol. 2006;5(1):7-13.

D.M. 10/05/2001 (G.U. n. 139 del 18/06/2001): Sperimentazione clinica controllata in medicina generale ed in pediatria di libera scelta.

Davidoff F, De Angelis CD, Drazen JM et al. Sponsorship, authorship and accountability. *N Engl J Med* 2001; 345: 825-7; *Ann Intern Med* 2001; 135: 463; *JAMA* 2001; 286: 1232-4; *Lancet* 2001; 358: 854-6.

de Portu S, Ronzini M, Mazzarotto E, Galietti M, Mantovani LG. Cost of cardiovascular disease: a case control study. *Value in Health* 2005; 8: A2-A3.

Del Favero A. Ketorolac: le ragioni di una preoccupazione. *Informazioni sui Farmaci* 1993; 17: 81-4.

Delgrado-Aros S, Cremonini F, Talley N.J. Treatment of Functional dyspepsia. *Current Treatment Options in Gastroenterology* 2004; 7: 121-131.

Dent J, El-Sera HB, Aulander MA, Johansson S. Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Gut* 2005; 54: 710-717.

Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford, Oxford University Press, 1997.

Evidence-based Medicine Working Group. Evidence-based Medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268: 2420-25.

Field MJ, Lohr KN (eds). *Guidelines for Clinical Practice: from development to use*. 1992, Institute of Medicine, National Academy Press, Washington, DC.

Forrest JL, Miller SA. Evidence-based decision making in action: Part 1--Finding the best clinical evidence. *J Contemp Dent Pract*. 2002 Aug 15; 3(3):10-26.

Forrest JL, Miller SA. Evidence-based decision making in action: Part 2--evaluating and applying the clinical evidence. *J Contemp Dent Pract*. 2003 Feb 15; 4(1):42-52.

Giolitto G et al. Prevalence of GERD symptoms in the general population from a rural area in the south Italy. 10 Congresso Nazionale delle Malattie Digestive, Torino 27/31 Marzo 2004.

Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. New York, Oxford University Press, 1996.

Grilli R, Penna A, Liberati A. *Migliorare la pratica clinica. Produrre ed implementare linee guida*. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore, 1995.

Grilli R. Verso l'efficacia e l'appropriatezza clinica: il programma nazionale per le linee guida. *Epidemiologia e Prevenzione* 2000; 24: 54-56.

Guyatt GH, Meade OM, Jaeschke RZ et al. Practitioners of Evidence-based Care. Not all clinicians need to appraise evidence from scratch but all need some skills. *BMJ* 2000; 320: 954-5.

Guyatt GH, Rennie D, eds. *Users' Guides to the Medical Literature. A Manual for Evidence-based Medicine*. AMA Press, 2002.

Haynes B. Can it work? Does it work? Is it worth it? The testing of healthcare interventions is evolving. *BMJ* 1999; 319: 652-3.

Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice. *ACP J Club* 2002; 136: A11-14.

Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.

Ioannidis JPA, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials. An evaluation of 7 medical areas. *JAMA* 2001; 285: 437-43.

Johnson ES, Mozaffari E. Measuring patient persistency with drug therapy using methods for the design and analysis of natural history studies. *Am J Manag Care*. 2002; 8(suppl): S249-S254.

Jones R, Lydeard S. Dyspepsia in the community: a follow-up study. *Br J Clin Pract* 1992; 46: 95-97.

Kenneth R, De Vault MD, Donald O. Castell. Update guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux and disease. *American Journal of Gastroenterology* 2005; 100:190-200.

King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998. 21(9):1414-31.

Kjaergard LL, Als-Nielsen B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the BMJ. *BMJ* 2002; 325: 249-52.

Klinkenberg-Knol E, Castell DO. Clinical spectrum and diagnosis of gastroesophageal reflux disease. In: Castell DO, ed. *The Esophagus*. Boston: Little, Brown, 1993:441-448.

Larsen J, Andersen M, Kragstrup J, Gram LF. High persistence of statin use in a Danish population: compliance study 1993-1998. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 Apr;53(4):375-8.

Leal J et al. Economic burden of cardiovascular disease in the enlarged European Union. *Eur Heart J* 2006.

Locke RG, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmstead County, Minnesota. *Gastroenterology*. 1997;112:1448-1456.

Lucioni C, Garancini MP, Massi-Benedetti M, Mazzi S, Serra G. Il costo sociale del diabete di tipo 2 in Italia: lo studio CODE-2. *Pharmacoeconomics It Res Articles* 2000;2:1-21.

Lüscher TF. Endothelium-derived nitric oxide: the endogenous nitrovasodilator in the human cardiovascular system. *Eur Heart J* 1991;12 Suppl E:2-11.

Macfarlane DP, Paterson KR, Fisher M. Oral antidiabetic agents as cardiovascular drugs. *Diabetes Obes Metab*. 2007 Jan;9(1):23-30. Review.

MacKay J, Mensah GA. *Atlas of heart disease and stroke*. Geneva: WHO, 2004.

Mant D, Del Mar C, Glasziou P, et al. The state of primary care research. *Lancet* 2004; 364: 1004-6.

Mantovani LG, mordanutto A, de Portu S. Farmacoeconomia e malattie cardiovascolari. *Farmacoeconomia e percorsiterapeutici* 2007; 8 (Suppl 2).

Morsanutto A, Berto P, Lopatriello S, Gelisio R, Voinovich D, Cippo PP, Mantovani LG. Major complications have an impact on total annual medical cost of diabetes: results of a database analysis. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 163-9.

Olsen F. A framework for clinical general practice and for research and teaching in the discipline. *Fam Pract* 2003; 20: 318-23.

Paterson AD, Rutledge BN, Cleary PA, Lachin JM, Crow RS; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on resting heart rate in type 1 diabetes: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care*. 2007 Aug;30(8):2107-12.

Petersen S, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. *European cardiovascular disease statistics*. Oxford: British Heart Foundation, 2005.

Piano nazionale della prevenzione (<http://www.epicentro.iss.it>). Piano nazionale della prevenzione 2005-2007

Pocock SJ. *Clinical trials: a practical approach*. Chichester: Wiley, 1983.

Rizzo JA, Simons WR. Variations in compliance among hypertensive patients by drug class: implications for health care costs. *Clin Ther*. 1997;19:1446-1457.

Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-2.

Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.

Stanghellini V, Toseti C, Paternicò A, Barbara G, Morselli Labate AM, Nonetti N, Marengo M, Corinaldesi R. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in 342 patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1996; 110: 1036-1042.

Stratton IM, Cull CA, Adler AI, Matthews DR, Neil HA, Holman RR. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia*. 2006 Aug;49(8):1761-9.

Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR, Melton LJ III. Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 165.

Temple RJ, Himmel MH. Safety of newly approved drugs. Implications for prescribing. *JAMA* 2002; 287: 2273-5.

Wimk-lestein A. Peptic esophagitis: a new clinical entity. *JAMA*. 104.1935:906-909.

World Health Organization. Prevention of Diabetes Mellitus. Report of a WHO Study Group. Technical Report Series 1994; 844.