

Ulcera peptica-reflusso gastroesofageo, Progetto Asl 20 Veneto

Coordinatori: Alessandro Battaglia e Franco Del Zotti, medici generali (SIMG, Soc. Italiana VRQ, Practice Club Verona)

I farmaci inibitori della secrezione cloridrico-peptica vengono impiegati in genere per lunghi periodi di tempo e su una vasta fetta della popolazione e quindi sono in grado di influenzare non poco l'andamento della spesa farmaceutica territoriale. La spesa lorda per i farmaci antisecretori nel primo semestre del 1997 nelle 16 ASL venete, per esempio, (£ 23.589.323.100) ha inciso per il 6,3% sul totale complessivo di farmaci a carico del SSN (£ 374.756.635.979).

Il progetto Ulcera Peptica-Reflusso Gastroesofageo è nato con lo scopo di ottimizzare l'uso di queste molecole (e conseguentemente anche la spesa farmaceutica territoriale da esse indotta) in base a criteri di Evidence-Based Medicine.

Metodi

Tutti i 48 medici di medicina generale del Distretto 2 sono stati invitati inizialmente a partecipare all'indagine, alla quale hanno poi aderito in nove; il settore farmaceutico della ASL 20 ha fornito i dati prescrittivi elaborati dal proprio CED.

In una prima fase (studio retrospettivo) sono stati individuati i pazienti in carico ai nove medici che nel periodo di un anno (1 giugno 1995-1 giugno 1996) avevano consumato farmaci inibitori di pompa (IPP) o inibenti i recettori H2 (antiH2).

Il Centro elaborazione dati della ASL ha fornito ai singoli medici in forma riservata i nominativi di tutti i pazienti a cui in questo arco di tempo era stato prescritto almeno uno tra questi farmaci. Al fine di garantire la necessaria riservatezza nella fase elaborativa il gruppo di ricerca ha nominato un Garante. Per evitare ai partecipanti allo studio il disagio di esternare il proprio stile prescrittivo il Garante si è impegnato ad elaborare i dati aggregandoli senza fornire informazioni sull'operato dei singoli medici. È stata garantita anche la riservatezza nei riguardi della ASL che conosceva i pazienti a cui erano stato prescritti i farmaci ma non le diagnosi che avevano giustificato le prescrizioni.

Ciascun medico ricercatore ha confrontato i nominativi dei pazienti ricevuti dalla ASL con i propri archivi cartacei o elettronici, attraverso i quali è risalito alle diagnosi che avevano giustificato le

prescrizioni.

Intervento

Nella seconda fase della ricerca (periodo di intervento) la tipologia delle prescrizioni è stata rivalutata dopo l'adozione di modelli di comportamento condivisi che i medici si sono impegnati a seguire a partire dall'autunno del 1996 (linee guida condivise): per l'ulcera peptica si è deciso di adottare il modello "Medical Treatment of Peptic Ulcer Disease - Consensus Steatment" (Soll AH, JAMA 28/2/96); per la malattia da reflusso le linee guida di Tytgat GN (J Gastroenterol. 1995 30 Suppl. 211:39-43). Ogni medico si è impegnato per quanto possibile alla applicazione delle suddette linee guida e al rispetto della nota CUF 48.

Un esperto di tecniche cognitivo-comportamentali ha istruito i medici ad assumere atteggiamenti relazionali adeguati con pazienti e specialisti.

Valutazione post-intervento

È stata eseguita una seconda analisi delle prescrizioni di farmaci antisecretori per il periodo di intervento (1.4.1997-1.4.1998).

Le prescrizioni sono state studiate con la tecnica messa in atto per il periodo di analisi retrospettiva: il Centro elaborazione dati della ASL ha cioè nuovamente fornito ai medici i nominativi di tutti i pazienti a cui era stata fatta almeno una prescrizione di farmaci inibitori dei recettori H2 o di Inibitori di pompa protonica tra il 1 aprile 1997 e il primo aprile 1998.

Le prescrizioni nei due periodi sono state confrontate dopo aver eliminato dall'analisi i pazienti non più in carico ai singoli medici alla data del 1/4/98 perché deceduti, trasferiti o perché avevano cambiato medico.

Come indicatore di qualità delle prescrizioni sono stati usati i criteri indicati dalla nota 48 della CUF. Si sono definite "congrue" le prescrizioni correlate a diagnosi di "UP certa" o di "GERD certa"; "incongrue" le prescrizioni correlate a "UP incerta" o "GERD incerta" o "Gastroprotezione" o qualsiasi altra indicazione.

Per eliminare bias connessi con variazioni temporali del costo dei singoli prodotti il costo di tutte le prescrizioni è stato valorizzato utilizzando i prezzi indicati dal Prontuario Farmaceutico SSN aggiornato al febbraio 98.

Il numero di compresse somministrato ad ogni paziente è stato calcolato moltiplicando il numero di compresse presente nelle singole confezioni dei singoli farmaci per il numero delle confezioni prescritte (N° cp di un farmaco = N° confezioni del farmaco x N cp per confezione). Il confronto tra le medie del numero delle compresse somministrate ai pazienti nel primo e nel secondo periodo di analisi è stato eseguito tramite t di Student a dati appaiati.

Risultati

Il bacino di utenza dei nove medici era inizialmente rappresentato da 9.130 assistibili.

Due medici (titolari di circa 100 scelte complessive) hanno abbandonato il progetto per trasferimento in altra sede. Il bacino di utenza dei 7 medici rimasti corrispondeva – per il periodo di analisi retrospettiva – a 9.030 assistibili.

Sono stati individuati 966 pazienti a cui era stata eseguita almeno una prescrizione di farmaci antisecretori.

La figura 1 rappresenta il numero di pazienti trattati per ogni singola indicazione. Complessivamente il 54.4% delle prescrizioni è stato correlato ad indicazioni incongrue.

La casistica iniziale di 966 pazienti è stata scremata eliminando dall'analisi 324 pazienti non più in carico ai medici partecipanti al progetto alla data del 01/04/98 perché deceduti, trasferiti o perché avevano cambiato medico.

La tipologia delle prescrizioni – sostanzialmente simile a quella riscontrata nella casistica non scremata – è stata analizzata nei 642 pazienti rimasti (figura 2). Anche in questo gruppo più della metà delle prescrizioni (53.43%) era correlato ad indicazioni incongrue.

Il costo in lire delle prescrizioni di farmaci antisecretori nella casistica di 642 pazienti, valorizzato al febbraio 98, corrisponde a 170.210.500 (vedi colonna 1 della tabella 1).

Circa un quinto dei 642 pazienti (18.8%) era stato sottoposto a partire dall'autunno del 1996 a terapie eradicative antiHP (tabella 2). Tra i 143 pazienti affetti da ulcera peptica 60 (41.9%) erano stati sottoposti a tali trattamenti; 83 (58.0%) non erano stati trattati (figura 3).

Pazienti non più trattati con antisecretori

L'analisi dei dati prescrittivi riguardanti il secondo periodo (1.4.97-1.4.98) ha dimostrato che a 353 dei pazienti ancora in carico ai medici alla data del 1.4.98 non erano stati più prescritti farmaci antisecretori: 236 (67%) erano stati trattati in precedenza per indicazioni incongrue, 117 per indicazioni

congrue; tra questi il 21% erano pazienti affetti da GERD, il 12% da ulcera duodenale o gastrica (fig. 4 e 5).

Pazienti trattati con antisecretori anche alla fine del trial

Nei 289 pazienti che nel periodo 1.4.97-1.4.98 erano stati ancora trattati con antisecretori, le indicazioni congrue rappresentano il 63% del totale.

La differenza tra il numero medio di compresse somministrato a questi pazienti nel primo periodo e nel secondo periodo di analisi per ogni singola indicazione non è risultato statisticamente significativa (valori di $p=0.09$).

Il costo in lire delle prescrizioni di farmaci antisecretori valorizzato al febbraio 98 corrisponde in questo gruppo a 117.508.000 (tabella 1).

L'abbattimento dei costi (-52.702.500) è sostenuto per il 46% dalle prescrizioni incongrue (-24.285.300); per il 53.9% dalle prescrizioni congrue (-28.417.200). Il 27.2% dell'abbattimento dei costi (-14.383.200) è stato sostenuto dalla GERD; il 26.6% (-14.034.00) dall'ulcera peptica.

Discussione

La condivisione di linee di comportamento professionale ha comportato nei medici partecipanti al progetto un miglioramento generale della performance prescrittiva, testimoniato dall'abbattimento di due terzi delle prescrizioni incongrue (236 casi = -66.7%) e da un rovesciamento – nel secondo periodo di analisi – del rapporto tra prescrizioni congrue e prescrizioni incongrue.

Importante l'entità del risparmio sui costi delle terapie antisecretive (-31% rispetto ai costi iniziali).

107 pazienti hanno ricevuto farmaci antisecretori “incongruamente” anche durante il secondo periodo. Il numero medio di compresse somministrate non risulta però significativamente diverso da quello ricevuto nel primo periodo: questo dato potrebbe suggerire la presenza di casi nei confronti dei quali la rinuncia da parte del medico ad un comportamento incongruo risulta particolarmente difficile per la complessità clinica o relazionale del soggetto.

È peraltro nostro dovere segnalare che una consistente porzione del contenimento dei costi è stata giustificata dalla sospensione di prescrizioni a pazienti già trattati “congruamente” (per ulcera e per reflusso gastroesofageo).

In particolare:

a) Pazienti precedentemente trattati per reflusso gastroesofageo.

Il 43% dei pazienti affetti da GERD non ha più ricevuto farmaci antisecretori nel secondo periodo. Purtroppo il disegno sperimentale non prevedeva, per motivi di semplicità, di stadiare singoli casi di GERD individuati. Può essere ipotizzato che l'adozione delle linee guida di Tytgat per la terapia "a stadi" del reflusso gastroesofageo(2) possa aver selezionato – correttamente – solo nel secondo periodo i pazienti affetti da malattia da reflusso più impegnativa. Si può ragionevolmente sospettare che almeno la metà dei pazienti affetti da GERD fosse – in questa casistica – sovratrattato.

La non significativa differenza tra il numero medio di compresse somministrate a questi pazienti rispetto al primo periodo potrebbe essere una conferma di questo assunto. A questo proposito possiamo ricordare che Roger(3) ha dimostrato che il 54% dei casi di GERD è esente da lesioni erosive e una recente indagine policentrica endoscopica (4) ha dimostrato che tra i pazienti affetti da esofagite erosiva l'82.2% è affetto da lesioni lievi (classi 1 e 2 di Savary-Miller-Monnier(5)).

b) Pazienti precedentemente trattati per ulcera peptica

b1) Efficacia della terapia eradicativa

La compliance dei medici sperimentatori nell'adozione di cicli di terapia eradicativa di HP è apparsa, indubbiamente, piuttosto bassa. Il protocollo consigliato(1) prevedeva infatti di trattare sistematicamente i pazienti affetti da ulcera perché l'infezione da HP è il fattore patogenetico più importante per l'ulcera gastrica e duodenale(6). Solo il 42% dei pazienti affetti da ulcera peptica ha subito invece – in questa casistica – terapie eradicative. L'insufficiente adesione dei medici alle raccomandazioni relative ai trattamenti eradicativi può essere parzialmente spiegata dall'epoca in cui è iniziato l'intervento (autunno 1996). Il protocollo adottato dai medici che hanno partecipato alla ricerca è stato infatti pubblicato in quello stesso anno(1) e le linee guida di Maastricht che hanno sicuramente contribuito alla diffusione estesa dei protocolli anti-Helicobacter nell'ambito della comunità medica sono state pubblicate l'anno successivo(7). Una recente indagine condotta su un gruppo di medici di medicina generale(8) ha dimostrato che il 70% delle terapie eradicative anti-HP prescritte spontaneamente dal 1993 al 1998 è stata instaurata solo dopo il 1996; gli stessi autori evidenziano come sia necessario almeno un periodo di un anno perché le informazioni e i suggerimenti appresi dai medici di medicina generale vengano pienamente messi in pratica. Se queste osservazioni sono riferite anche al presente gruppo di ricerca, è probabile che il bias nella applicazione delle linee di comportamento prescrittivo sia giustificato dalla difficoltà trovata nei medici nell'adottare – in assenza di convinzioni personali pienamente consolidate – terapie mediche oggettivamente "impegnative" e giudicate spesso "pesanti" dagli stessi pazienti.

La scarsa adesione ai protocolli raccomandati sembra essere confermata anche dai risultati delle terapie eradicative. Alcune prescrizioni di farmaci antisecretori potenzialmente evitabili possono essere spiegate da una bassa efficacia dei tentativi di eradicazione dei medici del gruppo.

L'analisi della casistica dimostra in effetti che il 63% (n=38) dei 60 pazienti sottoposti a terapie eradicative antiHP è stato sottoposto a terapie antisecretive anche nel secondo periodo di analisi. Questi risultati contrastano profondamente con i dati della letteratura, secondo cui dopo una eradicazione efficace dell'infezione da HP le recidive interessano solo il 10% dei pazienti Helicobacter negativi(10, 11, 12, 13, 14).

Il basso tasso di successo delle terapie eradicative in termini di ulteriore richiesta di farmaci

antisecretori da parte dei pazienti ulcerosi potrebbe essere spiegata sia da una bassa aderenza dei pazienti a tali protocolli sia da un'insufficiente attenzione dei medici – nell'arco temporale considerato – nei confronti della compliance dei pazienti e della conferma dell'avvenuta eradicazione. Tra l'altro la non significatività riscontrata nel numero di compresse di antisecretori somministrate ai pazienti ulcerosi nel secondo periodo rispetto al primo periodo può sottintendere una selezione di casi particolarmente impegnativi.

b2) Pazienti ulcerosi non sottoposti ad eradicazione e non più trattati con antisecretori

Il riscontro di 22 casi di pazienti affetti da ulcera peptica non sottoposti a terapie eradicative e ciononostante usciti dal trial in quanto non più sottoposti a terapie antisecretive nel secondo periodo è coerente con i dati della letteratura. Una metanalisi eseguita sui risultati di 32 studi ha dimostrato che nei pazienti con ulcera cicatrizzata se l'infezione da *Helicobacter* non viene trattata il tasso di recidiva corrisponde al 58% all'anno per l'ulcera duodenale e al 53% all'anno per l'ulcera gastrica: ciò equivale a dire che nel primo anno il 42% dei pazienti affetti da ulcera duodenale e il 47% dei pazienti affetti da ulcera gastrica non presenta recidive ma che nell'anno successivo tale percentuale tenderà a dimezzarsi (9). Nella nostra casistica il periodo di intervento è iniziato nell'autunno del 1996 e al primo aprile 1998 su 83 pazienti ulcerosi non eradicati 61 (73.4%) hanno richiesto farmaci antisecretori. Non possiamo escludere peraltro che una certa riduzione delle prescrizioni "congrue" per GERD o per Ulcera sia imputabile ad un effetto di trascinarsi comportamentale che può aver indotto inconsciamente a un sottotrattamento di queste patologie. Sarà necessario pertanto impostare studi più vasti per condurre una analisi più approfondita di questi complessi fenomeni.

I risultati sulla performance prescrittiva e sui costi appaiono agli AA piuttosto incoraggianti, anche in quanto i medici che hanno aderito all'indagine non rappresentavano un campione randomizzato ma al contrario un gruppo di colleghi motivati e disposti a sacrificare a questa iniziativa tempo e risorse personali. Sarebbe stato interessante avere a disposizione un gruppo di controllo, ma questo – elemento che indubbiamente rappresenta il maggior limite di questa ricerca – non è stato possibile per la scarsa propensione dei medici a partecipare ad iniziative comuni. L'accoppiata "linee guida-corso di affermatività" non appare solo importante nell'unica direzione del risparmio in quanto può modificare carenze professionali e/o prescrittive in aree neglette della nostra pratica professionale (esempio: esofagiti croniche, asma bronchiale, prevenzione, ecc) ove sono necessari ampliamenti di spesa. Il potenziamento del ruolo della Evidence-Based Medicine e del ruolo delle tecniche cognitivo-comportamentali potrebbe ridare ai medici di medicina generale quella centralità indispensabile in un sistema socio-sanitario equilibrato e con buon rapporto costo/efficacia.

Si ringraziano per la preziosa collaborazione il dott. Luigi Bozzini e la dottoressa Anna Salmaso (Settore Farmaceutico della ULSS 20, Verona).

Si ringraziano altresì per il prezioso contributo i Medici della Commissione Ulcera/GERD del Practice Club Distretto 2: dott. Roberto Barbalaco, dott. Leonardo Bruni, dott.ssa Marisa Corsato, dott. Gianni Dal Cortivo, dott. Umberto De Vito, dott. Giorgio Rigon, dott. Ignazio Sfragara, dott. Alberto Simonazzi, dott. Attilio Volpi

BIBLIOGRAFIA

1. Soll AH. "Medical Treatment of Peptic Ulcer Disease -Consensus Steatment. JAMA 28/2/96.
2. Tytgat GN. J Gastroenterol. 1995 30 Suppl. 211:39-4).
3. Roger HJ et al. J General Practice dic 1995
4. Baldi F et al. Inchiesta GISMAD. Gastroenterol Int, 1995 27 67-70
5. Ollyo JB et al. Gastroenterology 1990 98 Suppl A100 Abstr
6. Farmacoterapia Oggi. Suppl 10 dicembre 1996 3-23
7. European Helicobacter Pylori Group. The Maastricht Report. Current European Concepts in the management of Helicobacter Infection. Gut 1997 41:8-13
8. De Bastiani R, Cardin F. La terapia eradicativa per l' Helicobacter Pylori nell' attività del medico di medicina generale. Prossima pubblicazione in Dialogo sui Farmaci, bimestrale a cura della ULSS 20 e della Azienda Ospedaliera di Verona 1999
9. Tytgat GNI. Scand J Gastroenterol 30 suppl. 210 70-72 1995
10. Hentschel E et al. N Engl J Med 1993 328:308-312
11. Graham DY et al. Ann Intern Med 1992 116:705-8
12. Marshall BJ et al. Lancet 1988 2 1437-42
13. Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Lancet 1990 335:1233-35

14. Coghlan JG et al. Lancet 1987 2 1109-11

Definizioni operative per lo studio:

Si è definita ulcera peptica (UP), gastrica (UG) o duodenale (UD) certa ogni ulcerazione cronica o ricorrente della mucosa gastroduodenale non associata all'uso di FANS e dimostrata con criteri strumentali.

Si è definita malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) certa ogni condizione caratterizzata da presenza di almeno un sintomo patognomonico (rigurgito o pirosi) e di reflusso gastroesofageo dimostrato con criteri strumentali (o almeno sospettabile in base a criteri strumentali) e/o di lesioni anatomiche esofagee riferibili a reflusso.

Si è definita ulcera peptica incerta o malattia da reflusso gastroesofageo incerto ogni condizione diagnosticata su base anamnestica e/o clinica senza l'apporto di indagini strumentali. I ricercatori hanno individuato anche i casi in cui la prescrizione era stata eseguita per "gastroprotezione".

Si è definito long-term ogni trattamento protratto per almeno il 60% dei giorni di un anno (>219 giorni); a cicli ogni trattamento di durata inferiore.

AL=altre indicazioni, gp=gastroprotezione, ui=ulcera incerta, rgei=reflusso gastroesofageo incerto, rge=reflusso gastroesofageo, ud=ulcera duodenale, ug=ulcera gastrica, ud+rge=ulcera duodenale più reflusso gastroesofageo

Tabella 1 - Indicazioni congrue e incongrue: costi

| | Prima | Dopo | D % |
|-----------|-------------|-------------|---------|
| Incongrue | 63.964.700 | 39.679.400 | -37.97% |
| Congrue | 106.245.800 | 77.828.600 | -26.75% |
| Tot | 170.210.500 | 117.508.000 | 0.96% |

Tabella 2 - Indicazioni incongrue e congrue

| Indicazioni incongrue | Prima | | Dopo | | T-Test (dati appaiati) |
|-----------------------|-------|--------------|------|--------------|------------------------|
| | N | Media "Ds | N | Media "Ds | |
| Rge incerto | 16 | 142.5 "153.6 | 16 | 184.0 "191.2 | 0.090 ns |
| Gastroprotezione | 16 | 111.9 "127.5 | 16 | 133.9 "122.5 | 0.600 ns |
| Altre indicazioni | 39 | 120.2 "104.4 | 39 | 144.9 "110.4 | 0.160 ns |
| Tot | 107 | | 107 | | |

Indicazioni congrue

| Indicazioni congrue | Prima | | Dopo | | T-Test (dati appaiati) |
|---------------------|-------|--------------|------|--------------|------------------------|
| | N | Media "Ds | N | Media "Ds | |
| Ulcera duodenale | 55 | 188.7 "201.5 | 55 | 173.9 "122.3 | 0.670 ns |
| Ud + reflusso g/e | 22 | 170.0 "142.7 | 22 | 174.4 "153.0 | 0.890 ns |
| Ulcera gastrica | 22 | 212.4 "141.0 | 22 | 153.6 "141.8 | 0.090 ns |
| Tot | 182 | | 182 | | |

[top](#)