

CONSORZIO MARIO NEGRI SUD
CENTRO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE E BIOMEDICHE
66030 S. MARIA IMBARO (Chieti) - Italy

Tel. (0872) 570.1
Telefax (0872) 570416
Telex 331268 Negri I
Indirizzo Internet:
<http://www.negrisud.it>

Reg. Impr. n° 1306 Trib. Lanciano
R.E.A. di Chieti n° 78254
Cod. Fisc. e Partita IVA 00346290695
Conto corr. post. n° 14992663
Anagrafe Naz. Ricerche Cod. D15900GU

Epidemiologia della gestione della patologia osteoartrosica in medicina generale

IBOMG

1. Quadro di riferimento

Il quadro di riferimento conoscitivo ed operativo riguardante la gestione farmacologia della patologia osteoartrosica è stato inevitabilmente richiamato in causa negli ultimi due anni. La vicenda COXIB, che non ha certo bisogno di essere documentata nel dettaglio (1-4) non ha di fatto messo in evidenza solo la “vulnerabilità” dei sistemi di controllo e valutazione dei profili di farmaci di larghissimo uso, ma ha risottolineato in modo indiretto (ma non meno importante) la sostanziale povertà delle informazioni disponibili sulla epidemiologia clinico-assistenziale delle popolazioni “oggetto” dei trattamenti antinfiammatori (più o meno accompagnati o “protetti” da gastroprotettori). I contesti di diagnosi, prescrizione, sorveglianza, della maggioranza di questi gruppi di pazienti sono caratterizzati di fatto:

- dalla estrema frammentazione nella variabilità delle pratiche di medicina generale (MG);
- dalla frequentissima presenza di co-morbidità;
- dalla sostanziale assenza di criteri pre-definiti, e praticabili nella quotidianità assistenziale, di valutazione quali-quantitativa di efficacia.

Non è difficile in questo senso constatare la dissociazione esistente tra i dati che documentano la epidemiologia reale delle popolazioni “esposte”, con gli studi che propongono stime di beneficio/costo basati su estrapolazioni che assumono come un continuum i dati dei trial (e/o delle loro metanalisi) e della pratica clinica (5-6).

Sembra perciò quanto mai attuale una strategia di ricerca valutativa, che abbia come obiettivo e strumento la costruzione ed il monitoraggio di una coorte prospettica di pazienti rappresentativi delle pratiche assistenziali della MG con particolare attenzione:

- alla articolazione tra criteri diagnostici, prescrittivi;
- alla praticabilità e al contributo conoscitivo (in termini di valutazione combinata di efficacia e sicurezza) dell'adozione sistematica di misure esplicite di esito.

2. Obiettivi

2.1. Costruire una coorte di pazienti definiti, da parte di una rete rappresentativa della variabilità della Medicina Generale, come portatori di patologie infiammatorie riconducibili ad un trattamento prolungato (cronico) con FANS (e/o con strategie non-farmacologiche sostitutive e/o associate).

2.2. Integrare su campioni di pazienti rappresentativi dei diversi gradi di [co]-morbidità e di gravità delle condizioni cliniche, le valutazioni cliniche standard con misure qualitative (indici di accettabilità e di soddisfazione) che coinvolgano in maniera diretta i pazienti.

Per il conseguimento dei suddetti obiettivi si prevede l'articolazione della ricerca in tre componenti principali:

- a) epidemiologia della prevalenza-incidenza delle condizioni cliniche riconosciute dai medici partecipanti come corrispondenti ai criteri di inclusione nello studio;
- b) epidemiologia dei percorsi assistenziali e del loro profilo complessivo e comparativo di efficacia-sicurezza con una combinazione di strategie di valutazione osservazionali e sperimentali;
- c) valutazione comparativa tra misure cliniche e soggettive della resa degli interventi.

3. Disegno dello studio

3.1. Si tratta di uno studio osservazionale prospettico in collaborazione con i medici di medicina generale: lo schema concettuale ed operativo del protocollo, riassunto nella Figura 1, rappresenta le caratteristiche di multicentralità dello studio, e le diverse fasi in cui si articola, in vista della produzione delle diverse tipologie di risultati attesi.

In particolare si prevedono:

- una fase trasversale per valutare la prevalenza e l'incidenza dell'osteoartrite nella medicina generale;
- una fase longitudinale per descrivere i percorsi assistenziali e valutare efficacia e tollerabilità dei trattamenti.

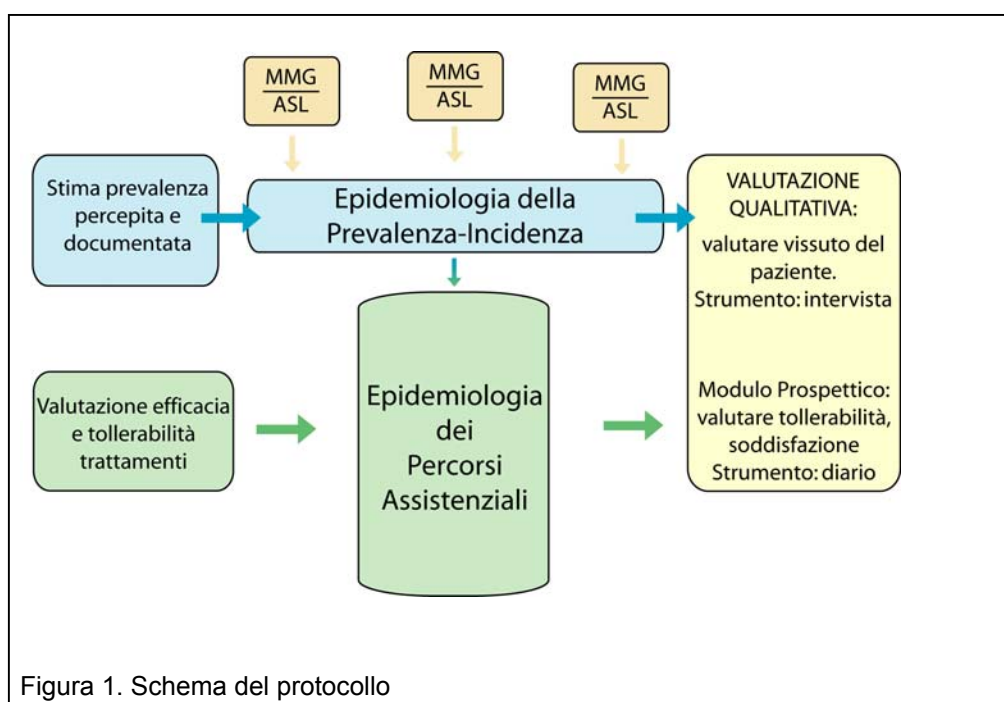


Figura 1. Schema del protocollo

4. Piano operativo

4.1. Identificazione e coinvolgimento, in un campione di ASL, di medici che accettano di adottare il protocollo di ricerca come strumento di ECM.

4.2. Discussione del protocollo con i Medici di medicina generale e definizione dell/i gruppo/i di ricerca che accettano di partecipare a tutte le fasi dello studio, e/o che sono disponibili a contribuire solo ad una o due delle fasi stesse.

4.3. Attivazione della fase di epidemiologia della prevalenza (tutti i casi che già sono in carico del medico per la patologia indice) e della incidenza (tutti i nuovi casi che giungono all'attenzione del medico e corrispondono ai criteri di inclusione).

4.4. Avvio della sorveglianza-valutazione prospettica di tutti i casi, per i quali il medico partecipante ritiene di poter definire un comportamento appropriato di presa in carico, che saranno inclusi in una coorte osservazionale;

4.5. Attivazione del campionamento di pazienti da includere nella valutazione qualitativa in sottoprogetti specifici. Questo campionamento è previsto sia per la coorte 4.3 che per le coorti 4.4. Obiettivo è la valutazione della gravità percepita dell'osteoartrosi, della soddisfazione. Con alcuni pazienti si effettueranno interviste per valutare la eventuale presenza di problemi correlati all'uso dei farmaci.

5. Criteri di inclusione dei pazienti.

5.1. Sia per la fase trasversale che longitudinale saranno considerati eleggibili tutti i pazienti:

- che danno il proprio consenso alla partecipazione allo studio;
- che presentano una sintomatologia infiammatoria-dolorifica di origine osteoarticolare (dolore e/o rigidità e/o limitazione funzionale) in atto al momento del coinvolgimento nello studio.

5.2. Modalità di inclusione

- fase trasversale (che ha come obiettivo la stima combinata di prevalenza e di incidenza): tutti i pazienti che giungono sequenzialmente alla attenzione del MMG durante un periodo di 4 mesi;
- fase longitudinale (che ha come obiettivo la valutazione prospettica dalla storia clinica-assistenziale in termini di "esiti"): tutti i pazienti, individuati nella fase trasversale con un problema osteoarticolare che comportino una presa in carico prolungata nel tempo da parte del medico di MG.

5.3. Visite di follow up

Le visite di controllo durante la fase longitudinale saranno effettuate con la frequenza che il MMG riterrà opportuna o secondo le necessità dei pazienti.

Sono comunque previste due visite formali ed obbligatorie per ciascun paziente:

1. visita programmata dal medico secondo la strategia terapeutica adottata;
2. al termine del periodo di osservazione (12 mesi).

Le ulteriori visite, richieste dal paziente e/o dal medico sulla base delle condizioni del paziente, saranno documentate utilizzando la scheda di follow up, predisposta per le visite formali.

5.4. Per ogni soggetto incluso nello studio è prevista la raccolta di un set minimo di informazioni relative a:

- Dati anagrafici;
- Inquadramento clinico del paziente (Patologie concomitanti);
- Gravità e durata dell'osteoartrosi;
- Trattamenti prescritti (farmacologici e non).

5.4. Per i soggetti inclusi nei sottoprogetti qualitativi saranno compilati:

- questionario sulla qualità di vita (SF-12) all'inizio dello studio e ai follow up stabiliti;

- scala WOMAC per la valutazione della gravità dell'osteoartrosi (anca e ginocchio).
- interviste e diari per evidenziare eventuali problemi correlati all'uso dei farmaci

6. Popolazione prevista, risultati attesi, criteri di valutazione.

6.1. Si prevede la partecipazione di 10-15 medici per ognuna delle ASL che accetteranno di partecipare.

E' ragionevole prevedere una coorte di incidenza-prevalenza di circa 2000 pazienti, ed una coorte prospettica di 1500 pazienti. Il campionamento per la componente qualitativa riguarderà circa il 25% dei pazienti.

6.2. Nella logica di uno studio osservazionale sull'andamento dei percorsi assistenziali, dei relativi processi decisionali da parte dei medici, e degli esiti, i criteri di valutazione sono mirati a definire in modo descrittivo:

- a) il carico assistenziale di cronicità (prevalente e incidente) per i singoli medici e per la popolazione;
- b) la frazione di pazienti giudicati medicalmente non-controllati (per non efficacia e/o non tollerabilità della terapia), e/o soggettivamente non-soddisfatti nei diversi momenti di contatto-valutazione (inizio dell'osservazione, 6 e 12 mesi);
- c) la frequenza complessiva e la motivazione dei cambiamenti di decisione prescrittiva;
- d) l'importanza (prevalenza e carico assistenziale) e l'impatto delle co-morbidità;
- e) le caratteristiche della variabilità assistenziale.

7. Durata dello studio e disponibilità dei risultati.

7.1. Il periodo complessivo è previsto in 24 mesi, con un periodo cumulativo di finalizzazione del protocollo ed attivazione dello studio di 3 mesi, la costruzione della coorte di base in 5 mesi, un follow-up di 12 mesi, la elaborazione dei dati e la preparazione del rapporto in 4 mesi.

7.2. I dati relativi alle caratteristiche della popolazione di base e dei processi decisionali dei medici sono previsti entro 12 mesi dall'attivazione dello studio.

8. Analisi dei dati

8.1. Fase trasversale.

Analisi descrittiva delle caratteristiche della popolazione (distribuzione e frequenza delle variabili previste), stratificate per:

- gravità clinica (stadi 1-3);
- casi prevalenti vs incidenti;
- medici con diversa numerosità di pazienti (<=5; 6-10; >10);
- diagnosi clinica "percepita" vs diagnosi formale (scale e punteggi);

8.2. Fase longitudinale

Descrizione comparativa della popolazione (vedi criteri in 8.1) nei tre momenti: inclusione, primo controllo stabilito dal MMG, controllo finale (12 mesi).

8.3. Descrizione della evoluzione nel tempo :

- della popolazione complessiva;
- di sottogruppi pre-definiti per score di gravità-complessità, in termini di curve di sopravvivenza rispetto allo stato clinico all'ingresso nello studio.

8.4. Analisi multivariata dei determinanti di esito per pazienti ad esito non-favorevole rispetto ai loro controlli comparabili per età, sesso, storia clinica.

8.5. I dati qualitativi (vedi punto 4.5.) sono previste analisi descrittive (vedi 8.1) e di correlazione rispetto ai corrispondenti dati quantitativi (vedi 8.4 e 8.5).

9. Aspetti organizzativi.

9.1. Il protocollo è coordinato e gestito dal Laboratorio di Farmacoepidemiologia, in collaborazione con il Centro Studi SIFO e la partecipazione, in qualità di ricercatori e membri del Comitato Scientifico, di un rappresentante per ogni ASL.

9.2. Per tutti i medici partecipanti è prevista la richiesta di crediti ECM, ed una partecipazione su base volontaria, garantendo semplicemente il rimborso di spese eventualmente necessarie per la partecipazione agli incontri di formazione.

Bibliografia

1. Topol EJ. Failing the Public Health – Rofecoxib, Merck, and the FDA. N Engl J Med 2004; 351(17):1707-09.
2. FitzGerald GA. Coxibs and Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2004 ; 351(17): 1709-11.
3. Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective anti-inflammatory drugs : nested case-control study. Lancet. 2005 Feb 5;365(9458):475-81.
4. Pasty BM, Curt D, Furberg. Cox-2 Inhibitors- Lessons in drug safety. New Eng J Med 2005; 352(11): 1133-36.
5. Dai C, Stafford RS, Alexander GC. National trends in cyclooxygenase-2 inhibitor use since market release: nonselective diffusion of a selectively cost-effective innovation. Arch Intern Med. 2005 Jan 24;165(2):171-7.
6. Maetzel A, Krahn M, Naglie G. The cost effectiveness of rofecoxib and celecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2003 Jun 15;49(3):283-92.
7. Schneeweiss S., Glynn R., Avorn J, et al. A medicare database review found that physicians preferences increasingly outweighed patient characteristics as determinants of first-time prescriptions for COX –2 inhibitors. Journ Clinic Epidemiology 2005; 58:98-102.

8. Blot WJ, Fisher T, Nielsen GL, et al. Outcome of upper gastro-intestinal bleeding and use of ibuprofen versus paracetamol. *Pharm World Sci* 2004; 26:319-23.
9. Bennet K, Teeling M, Feely J. Selective switching from non-selective to selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59: 645-9.