Nella dispepsia cominciare con l'antiacido fa risparmiare

Data 27 novembre 2009
Categoria gastroenterologia

Iniziare il trattamento della dispepsia con un antiacido per poi eventualmente passare a farmaci antisevìcretivi più potenti costa meno rispetto alla strategia inversa.

La gestione della dispepsia nell'ambito delle cure primarie, comporta un sovraccarico di lavoro da parte del medico ed un costo molto elevato. Nonostante la disponibilità di linee guida e pareri autorevoli, la strategia empirica maggiormente costo-efficace per il trattamento iniziale di questa condizione clinica non è stata ancora stabilita.

Nel tentativo di ampliare le conoscenze su quale possa essere il miglior trattamento iniziale nella gestione della dispepsia in medicina generale, in Olanda è stato condotto uno studio randomizzato in doppio cieco per mettere a confronto le strategie di trattamento step-up e step-down.
Dall'ottobre 2003 al gennaio 2006, un campione rappresentativo di 312 medici di medicina generale ha autorizzato l'inserimento dei propri pazienti nello studio DIAMOND.

Sono stati considerati eleggibili i pazienti (=18 anni) che si sono rivolti al proprio medico per una dispepsia di nuova insorgenza. La dispepsia è sta definita come dolore o discomfort localizzato all'addome superiore (epigastralgia), che il medico abbia ritenuto originato dal tratto gastroenterico superiore, eventualmente accompagnato da sintomi come rigurgito, pirosi, nausea ed eruttazione. Per essere sicuri che si trattasse di sintomi di nuova insorgenza, sono stati esclusi i pazienti sottoposti a gastroscopia nell'ultimo anno o cui erano stati prescritti farmaci acido-soppressori nei precedenti 3 mesi. Altri criteri di esclusione erano sintomi di allarme (disfagia, calo ponderale non intenzionale, anemia, ematemesi), gravidanza o scarsa conoscenza della lingua olandese. I pazienti erano stati addestrati a compilare un appositoquestionario.

Il trattamento era suddiviso in 3 step: si poteva passare allo step successivo solo se i sintomi non si erano risolti o erano ricomparsi nelle 4 settimane successive, in base sia al parere del paziente che del medico. I pazienti potevano passare prima allo step successivo in caso di peggioramento della sintomatologia o insorgenza di effetti avversi.
Durante il periodo di follow-up (6 mesi), i questionari sono stati inviati a 2 settimane, alla fine di ogni step o ad intervalli di 4 settimane (se non era necessario un ulteriore trattamento) ed a 6 mesi.
Se i sintomi si ripresentavano nelle prime 4 settimane dopo la conclusione di uno step, veniva mandato un altro questionario per stabilire le condizioni del paziente prima di iniziare un nuovo step.

Ogni step prevedeva un trattamento di 4 settimane con un farmaco acido-soppressore ad attività crescente: 1) antiacido 4 volte/die (ossido di alluminio 200 mg/idrossido di magnesio 400 mg); 2) antagonista del recettore H2 2 volte/die (ranitidina 150 mg); 3) inibitore di pompa protonica 1 volta/die (pantoprazolo 40 mg) per la strategia di trattamento step-up ed in ordine inverso per la strategia step-down.

Prima di iniziare il trattamento, sono stati stabiliti tipo e gravità dei sintomi gastrointestinali (es. rigurgito, pirosi, dolore epigastrico, nausea ed eruttazione) secondo un'apposita scala di validazione, mentre la qualità di vita è stata valutata con la EuroQol-5D. È stata anche valutata, mediante test sierologico, la presenza di H pylori.
Durante il periodo di follow-up, i pazienti dovevano riportare: adeguato sollievo dei sintomi, tipo e gravità dei sintomi gastrointestinali, qualità della vita, stili di vita, assenza dal lavoro, spese extra ed uso di farmaci.

End point primari erano l'efficacia clinica (adeguato sollievo dai sintomi) e la costo-efficacia del trattamento iniziale a 6 mesi. End point secondari erano le variazioni della gravità dei sintomi e della qualità di vita rispetto al basale. Il successo del trattamento veniva definito in base ad un adeguato controllo dei sintomi a 6 mesi (indicato con una risposta di tipo sì/no).

Sono stati reclutati 664 pazienti da parte di 150 medici di medicina generale (48% dei partecipanti). Durante il periodo di studio, 139 (41%), 84 (25%) e 118 (35%) dei 341 pazienti del gruppo step-up e 153 (47%), 57 (18%) e 113 (35%) dei 323 del gruppo step-down hanno ricevuto, rispettivamente, uno, due o tre step di trattamento, mentre 7 pazienti del gruppo step-up e 4 del gruppo step-down non hanno assunto alcun farmaco.
Uno o più eventi avversi (tutti di gravità minore) sono stati segnalati da 94 (28%) pazienti del gruppo step-up e da 93 (29%) del gruppo step-down e precisamente: sintomi dispeptici (n=125; 59 step-up vs 66 step-down), diarrea (n=39; 24 vs 15), stipsi (n=27; 15 vs 12), flatulenza (n=20; 12 vs 8), disgeusia (n=24; 4 vs 20), cefalea (n=15; 5 vs 10) e rash/prurito (n=13; 6 vs 7).

Il trattamento è risultato efficace a 6 mesi in 238 (72%) dei 332 pazienti del gruppo step-up e in 219 (70%) dei 313 pazienti del gruppo step-down (OR 0,92; IC 95% 0,7-1,3). Solo dopo uno step di trattamento, un adeguato sollievo della sintomatologia è stato conseguito e mantenuto fino a 6 mesi da 80 (24%) pazienti del gruppo step-up e da 78 (25%) del gruppo step-down, in 44 (13%) e 26 (8%) pazienti dopo due step e in 24 (7%) e 20 (6%) dopo tre, rispettivamente.

Nella fase iniziale dello studio, gli effetti del trattamento sono stati riportati più dai pazienti del gruppo step-down che da

quello step-up a 2 settimane (step-up 42%, 95%CI 36-47%; step-down 55%, 50-61%) ed un mese (step-up 55%, 50-61%; step-down 66%, 61-71%).

Tra i 2 gruppi non differivano il numero di pazienti con ricadute (p=0,15) né il periodo di ricaduta (p=0,16). Alla fine del trial, 111 (17%) dei 645 pazienti erano in trattamento con inibitori di pompa protonica (step-up n=58, step-down n=53; p=0,84).

Caratteristiche e gravità dei sintomi al basale erano simili tra i 2 gruppi. Un'analisi post-hoc ha suggerito che i pazienti con reflusso predominante ed i soggetti con dispepsia predominante, hanno risposto maggiormente alla strategia step-down rispetto a quella step-up (OR 1,33; 0,6-3,0), sebbene il dato non sia significativo. Nel tempo, la gravità dei sintomi rispetto al basale è migliorata con un punteggio medio di 10,3 (9-11) in entrambi i gruppi (p=0,99). La qualità della vita è migliorata di 20 (16-24) e 19 (15–23) punti (VAS scale) rispettivamente nei gruppi step-up e step-down (p=0,70).

Il costo medio complessivo era più basso nei pazienti del gruppo step-up rispetto al gruppo step-down (€ 426 vs € 460; p=0,02). Il costo più alto e la non significativamente più bassa percentuale di successo nella strategia step-down, hanno determinato un più alto profilo costo/efficacia della strategia step-up.

La spesa sanitaria media (soprattutto legata al costo dei farmaci) è stata inferiore nei pazienti del gruppo step-up rispetto a quelli del gruppo step-down (€ 228 vs € 245; p=0,0008).

Sebbene il trattamento sia stato sovrapponibile in termini di efficacia in entrambi i gruppi in esame, la strategia step-up è risultata più costo-efficace a 6 mesi per il trattamento iniziale dei pazienti con sintomi dispeptici di nuova insorgenza, nel contesto delle cure primarie.

Tuttavia, come viene sottolineato nel commento allo studio, una differenza di spesa dell'8% è legata alle diversità di prezzo dei farmaci, probabilmente, non è clinicamente rilevante ed i risultati di questo studio non cambieranno l'attuale gestione della dispepsia.

Commento

Altri studi hanno già messo a confronto strategie terapeutiche step by step, ma i risultati del DIAMOND non concordano del tutto con essi. La spiegazione di queste discordanze potrebbe risiedere nelle differenze della popolazione di pazienti, in quanto gli studi precedenti si basavano su pazienti con pirosi o sintomi dispeptici provenienti da ambienti ospedalieri o sottoposti ad endoscopia, mentre lo studio DIAMOND ha reclutato pazienti della medicina generale che non avevano effettuato endoscopie.

Secondo gli autori, i punti di forza di questo trial sono: un campione ampio, il disegno in doppio cieco, il confronto diretto tra la strategia step-up e la step-down e la valutazione farmaco-economica, mentre le limitazioni risiedono nella non sempre perfetta applicabilità del protocollo alla pratica clinica e nella selezione dei pazienti che potrebbe ridurre la generalizzazione dei risultati alla popolazione generale. Inoltre, la valutazione di costo-efficacia è limitata a 6 mesi.

Finanziamento

Lo studio è stato finanziato dal Netherlands Organisation for Health Research and Development.

Dottoressa Maria Antonietta Catania

Riferimentibibliografici

Van Marrewijk CJ et al. Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H2-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): a primary-care-based randomised controlled trial. Lancet 2009; 373: 215-25.

Van Zanten SV. Dyspepsia and refl ux in primary care: rough DIAMOND of a trial. Lancet 2009; 373: 187-8.

Contributo gentilmente concesso dal [b]Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia[/b] - [url]http://www.pharmtox.org/sif/[/url]

Commento di Luca Puccetti

E' evidente che date le esigue differenze gli esiti economici possono variare di molto da Stato a Stato. C'è anche da chiedersi quale sia l'end point preferibile per paziente che solitamente è un rapido sollievo dai sintomi. Guardando i dati, nonostante quanto affermato dagli autori la dimensione campionaria è piuttosto bassa anche perché i gruppi erano 2, ma gli steps erano tre e questo frammenta molto la casistica riducendo la potenza statistica. Infine analizzando le

percentuali dei pazienti con risultati favorevoli a 2 settimane spicca una differenza del 13 % in valore assoluto tra di due gruppi, che non appare affatto trascurabile. Pertanto se le 2 strategie appaiono equivalenti in termini di efficacia nel lungo periodo, non altrettanto appare per quanto concerne la rapidità con cui il paziente ne trae beneficio.