

Ao6

Andrea D'Attis, Giovanni Mastrandrea
Anna Conte, Francesca D'Ambrosio
Andrea Marcellusi, Antonella D'Adamo

Cateteri venosi centrali

Equilibrio tra efficacia ed economicità



Copyright © MMXIII
ARACNE editrice S.r.l.

www.aracneeditrice.it
info@aracneeditrice.it

via Raffaele Garofalo, 133/A-B
00173 Roma
(06) 93781065

ISBN 978-88-548-6694-2

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento anche parziale,
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.*

*Non sono assolutamente consentite le fotocopie
senza il permesso scritto dell'Editore.*

I edizione: novembre 2013

Indice

- 7 *Prefazione*
- 9 **Capitolo I**
La ricerca delle evidenze
- 1.1. *Evidence Based Medicine*, 9 – 1.2. Come formulare il quesito clinico: il metodo PICO, 19 – 1.3. Utilità della Revisione Sistemática della Letteratura (RSL), 21 – 1.4. Descrizione dell'Health Technology Assessment (HTA) ed inquadramento della metodologia utilizzata, 24.
- 33 **Capitolo II**
CVC vs PICC – Revisione sistemática della letteratura
- 2.1. Introduzione, 33 – 2.2. Obiettivo della ricerca, 38 – 2.3. Strategia di ricerca, 38 – 2.4. Risultati, 42 – 2.5. Discussione e conclusioni, 51 – 2.6. Limiti, 64.
- 91 **Capitolo III**
L'Analisi Economica
- 3.1. Introduzione. La valutazione economica, 91 – 3.2. Analisi costi efficacia, 92 – 3.3. Analisi costi utilità, 93 – 3.4. Incremental Cost Effective Ratio (ICER), 95 – 3.5. Definizione dei costi, 96 – 3.6. La misurazione dei costi in sanità, 97 – 3.7. Le differenti tipologie di costo, 99 – 3.8. L'importanza dell'adozione del "costo standard" in sanità, 107 – 3.9. Cosa sono i costi standard?, 108 – 3.10. Misura degli *outcome* di salute, 110 – 3.11. Critiche ai pesi da attribuire alla qualità della vita, 111 – 3.12. Conclusioni, 113.
- 117 **Capitolo IV**
CVC vs PICC – Un modello per la valutazione della costo efficacia
- 4.1. Introduzione, 117 – 4.2. Metodi, 118 – 4.3. Modello, 119 – 4.4. Stima efficacia, 120 – 4.5. Stima dei costi, 121 – 4.6. Stima delle utilità, 122 – 4.7. *Probabilistic Sensitivity Analysis* (PSA), 123 – 4.8. Risultati, 124 – 4.9. Conclusioni, 126.

6 Indice

137 *Ringraziamenti*

Prefazione*

La pubblicazione offre una panoramica su un tema cruciale di economia sanitaria, la valutazione economica, in particolare, la valutazione di costo–efficacia che ha come obiettivo quello di confrontare i costi e l’efficacia di due o più tecnologie alternative per offrire ai decisori informazioni aggiuntive per una corretta allocazione delle risorse.

La ricerca, dopo la descrizione sintetica dei principali strumenti tipici a supporto della valutazione delle tecnologie, mira ad approfondire il confronto tra due Accessi Venosi Centrali (CVC — Catetere Venoso Centrale a breve termine — e PICC — *Peripherally Inserted Central Catheters*), dispositivi di infusione endovenosa utilizzati per la somministrazione di farmaci. Lo studio focalizza l’attenzione su pazienti adulti ospedalizzati e, rispetto al loro collegamento con i dispositivi medici, stima i costi relativi all’impianto, alla gestione ed alle possibili complicanze. Ulteriore scopo del lavoro è progettare un modello economico per la valutazione della costo efficacia dei dispositivi a breve termine rispetto a quelli classificabili a lungo termine. In particolare l’obiettivo specifico è quello di implementare un modello di analisi che, sulla base di evidenze secondarie relativa ai dati di efficacia dei suddetti dispositivi, possa essere uno strumento economico analitico a supporto del *decision maker*.

Il crescente utilizzo di sistemi di infusione endovenosa centrale del farmaco, complici il progresso nella realizzazione dei *device*, lo sviluppo di tecniche di impianto sicure e di procedure di gestione accurate, di pari passo con le aumentate necessità di trattamento con farmaci potenzialmente venolesivi, causa una costante evoluzione delle in-

* La pubblicazione è frutto di una ricerca e di una riflessione congiunta. Trattandosi di una ricerca integrata non è possibile ascrivere i capitoli ai singoli autori ma indicare la competenza rivestita all’interno del Progetto di ricerca. Antonella D’Adamo, Coordinamento scientifico di Progetto – Andrea D’Attis, Supporto tecnico scientifico di Progetto – Giovanni Mastrandrea, Esperto clinico – Anna Conte, Supporto per la definizione della metodologia della stima dei costi – Francesca D’Ambrosio, Supporto operativo e editing pubblicazione – Andrea Marcellusi, Esperto statistico.

dicazioni d'uso degli Accessi Venosi Centrali ed espone il processo decisionale degli addetti ai lavori a continue revisioni, nel complicato tentativo di risolvere la problematica del paziente e garantire una adeguata erogazione della prestazione sanitaria. Le difficoltà di gestione economica in cui versa il Sistema Sanitario Nazionale, inoltre, rendono ancora più complessa la scelta di qualunque tecnologia: il costo della singola procedura, del kit di impianto del dispositivo medico, della prestazione del professionista sanitario non sono semplicisticamente le uniche variabili a cui far riferimento. I costi diretti, più spesso approcciati nelle tradizionali analisi di costo, vanno implementati attraverso complesse analisi dei costi indiretti che consentono di prevedere la reale ricaduta di tutto il percorso di erogazione della prestazione sanitaria sulla salute dei pazienti.

Le valutazioni economiche in genere e le analisi di costo utilità in particolare, sono divenute sempre più rilevanti nel contesto sanitario nazionale in cui i percorsi di acquisizione delle tecnologie (farmaci e dispositivi medici) prevedono, in maniera sempre più frequente, adeguati riferimenti a studi di letteratura primaria e secondaria al fine di aiutare il decisore sanitario nella scelta di una corretta, ed efficiente, allocazione delle risorse in un sistema a risorse limitate.

È in questa ottica che gli autori hanno provato a comparare i costi e l'efficacia del ricorso ai PICC verso i CVC a breve termine prendendo in considerazione non solo il confronto tra impianto del singolo dispositivo medico ma cercando di introdurre anche un confronto in termini di durata del dispositivo stesso.

L'analisi costo-efficacia è stata condotta attraverso lo sviluppo di un albero decisionale probabilistico che ripercorresse il percorso terapeutico di un paziente con necessità d'impianto di accesso venoso centrale per i differenti *follow-up* considerati nelle analisi.

Per una valutazione più puntuale si rimanda alle diverse sezioni dello studio e si invitano professionisti e operatori del settore a offrire riflessioni e spunti di miglioramento della presente ricerca al fine di valorizzare e diffondere buone pratiche; creare sinergie tra le diverse dimensioni della qualità e sicurezza dell'assistenza sanitaria.

La ricerca delle evidenze

1.1. *Evidence Based Medicine*

Nel 1972 Archibald Cochrane, un epidemiologo inglese, sosteneva che i risultati della ricerca avevano un impatto molto limitato sulla pratica clinica. In altre parole Cochrane suggeriva di rendere disponibili a tutti i pazienti solo gli interventi sanitari di documentata efficacia (Cochrane A. *Effectiveness and efficiency. Random reflections on health service*. London: Nuffield Provincial Hospital Trust, 1972).

Nel 1992 venne “presentato ufficialmente” su JAMA il movimento della *Evidence-Based Medicine* (*Evidence-based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine*. JAMA 1992;268:2420–5) e nel 1993 venne fondata la *Cochrane Collaboration*, un network internazionale nato per “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” (Chalmers I. *The Cochrane Collaboration: preparing, maintaining, and disseminating systematic reviews of the effects of health care*. Ann N Y AcadSci 1993;703:156–63).

L’*Evidence-based medicine* costituisce dunque un approccio all’assistenza sanitaria dove “le decisioni cliniche risultano dall’integrazione tra l’esperienza del medico e l’utilizzo delle migliori evidenze scientifiche disponibili, relativamente: all’accuratezza dei test diagnostici, alla potenza dei fattori prognostici, all’efficacia / sicurezza dei trattamenti preventivi, terapeutici e riabilitativi” (SackettDL, RosenbergWMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. *Evidence-based medicine: what it is and what it isn’t*. BMJ 1996;312:71–2); è un processo in cui l’assistenza al paziente individuale stimola la ricerca dalla letteratura biomedica



Figura 1.1. Fonte: Sackett et al. BMJ 1996

di informazioni clinicamente rilevanti, diagnostiche, prognostiche, terapeutiche o relative ad altri aspetti della pratica clinica.

EBP: i 4 livelli

Livello 1: Formulazione/Impostazione del quesito clinico

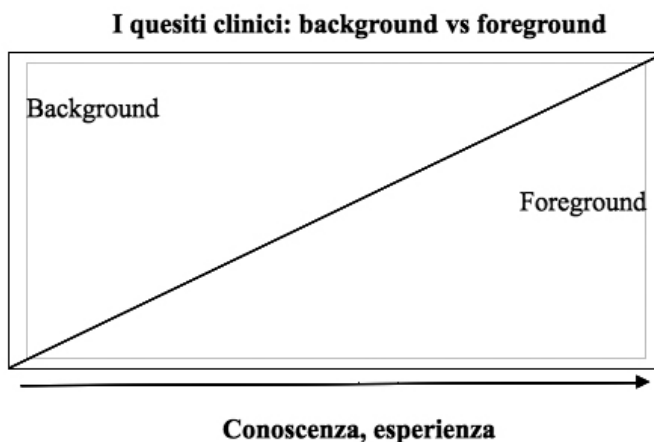


Figura 1.2. Fonte: Guyatt GH et al. AMA Press 2001.

Il professionista, nella pratica EBM, deve essere in grado di formulare chiari ed adeguati quesiti clinici, in grado di orientare la ricerca verso risposte pertinenti dalla letteratura biomedica (*answerable questions*). I problemi clinici con i quali si confronta un medico sono molteplici: il rischio di malattia associato con l'esposizione ad un determinata noxa lesiva (ambientale o farmacologica), la scelta e l'interpretazione dei test diagnostici, l'efficacia di un trattamento, il decorso di una malattia, il rapporto costo-beneficio di un intervento sanitario.

La capacità di porsi quesiti clinici viene affinata attraverso la discussione di casi clinici, nel corso del proprio percorso formativo e professionale. Pertanto, i quesiti clinici vengono generati con frequenza ampiamente variabile e la "reazione" del professionista non è sempre adeguata.

I *background questions* sono i quesiti di base che vengono formulati nelle situazioni in cui l'argomento è poco, o per nulla, conosciuto.

Rappresenta un "bisogno di informazione" caratteristico del giovane professionista. Il professionista esperto invece formula quesiti di base quando la malattia / condizione / tecnologia è:

- estranea al proprio settore professionale / specialistico
- di recente introduzione (tecnologia) o descrizione (malattia)
- rara

I *foreground questions* sono quesiti specifici, generalmente formulati dal professionista esperto.

Appartengono, generalmente, ad una delle seguenti categorie:

Tabella 1.1. Fonte: Fondazione GIMBE.

Categoria	Quesito ed esempio
Eziologia/Rischio	Qual è la responsabilità eziologica del fattore di rischio X nell'insorgenza della malattia Y? L'utilizzo del telefono cellulare aumenta il rischio di neoplasia cerebrale?
Diagnosi	Qual è l'accuratezza del test diagnostico X (rispetto al gold-standard Y) nella diagnosi della malattia Z? Qual è l'accuratezza diagnostica della risonanza magnetica nucleare nei pazienti con sospetta lesione del menisco?

Continua alla pagina successiva

Continua dalla pagina precedente

Prognosi	Qual è la storia naturale della malattia X e la potenza dei fattori prognostici? In un paziente con neurite ottica, quali sotto i fattori prognostici (favorevoli e sfavorevoli) che condizionano l'evoluzione in sclerosi multipla?
Terapia	Qual è l'efficacia del trattamento X (preventivo, terapeutico o riabilitativo), rispetto al trattamento Y, nella malattia Z? In un paziente con osteoartrite in trattamento cronico con FANS (malattia/condizione), l'omeprazolo (intervento), rispetto al misoprostolo (confronto) è in grado di prevenire l'ulcera da FANS sintomatica e le sue complicanze (evento)?

Livello 2: Ricercare con la massima efficienza, le migliori evidenze disponibili

Livello 3: Valutazione critica

Quando si parla di valutazione critica (*critical appraisal*) si fa riferimento alla qualità della ricerca clinica, ovvero a 4 dimensioni:

- Validità interna: rigore metodologico seguito dai ricercatori nelle fasi di pianificazione, conduzione ed analisi dei risultati con l'obiettivo di minimizzare i *bias* (errori sistematici) che possono compromettere la stessa validità interna della ricerca. I requisiti metodologici che influenzano la validità interna variano nei differenti tipi di studi e, di conseguenza, condizionano i criteri per valutare criticamente i diversi articoli.
- Rilevanza clinica: fornisce una stima dell'entità e della precisione del beneficio ottenuto. Nel *critical appraisal* corrisponde alla fase di analisi dei risultati, ad esempio, negli studi terapeutici, la rilevanza clinica dei risultati è condizionata da *end-point* misurati (surrogati vs clinicamente rilevanti), numero necessario di pazienti da trattare (NNT) e ampiezza limiti di confidenza.
- Validità esterna: definita anche generalizzabilità o applicabilità, è il grado con cui i risultati della ricerca possono essere applicati al paziente individuale. È influenzata principalmente dai criteri di selezione dei pazienti, *setting* assistenziale (organizzativo, tecnologico, professionale) e motivazioni (staff, pazienti).
- Consistenza: definita anche riproducibilità della ricerca, si riferisce al fatto che i risultati di uno studio siano confermati da altri studi. La consistenza, a differenza delle altre caratteristiche, non può essere valutata nel singolo studio, infatti lo strumento ideale è costituito dalle revisioni sistematiche con meta-analisi di più studi.

La valutazione critica della letteratura (*critical appraisal*) è un processo sequenziale che ha l'obiettivo di valutare metodologia, rilevanza ed applicabilità della ricerca pubblicata. I criteri per l'approccio critico, definiti dalle *Users Guides to Biomedical Literature*, variano in relazione al tipo di studio/quesito ma seguono la stessa traccia comune, ponendosi i seguenti quesiti:

- Lo studio è valido?
- I risultati dello studio sono clinicamente rilevanti?
- I risultati dello studio sono applicabili?

Il *critical appraisal*, oltre ad essere un'attività complessa che richiede specifiche competenze, necessita di una quantità di tempo difficilmente compatibile con la pratica professionale.

Consapevoli di tale "limitata praticabilità", gli stessi promotori dell'EBM hanno identificato due categorie di professionisti:

- *EBM-practitioners*, capaci di praticare l'EBM *step-by-step* e di diffonderla nel loro *setting* professionale;
- *EBM-users*, professionisti che condividono principi e metodi dell'EBM, ma sostituiscono lo step relativo alla valutazione critica utilizzando prevalentemente fonti secondarie, ovvero pubblicazioni secondarie, Cochrane Library, Clinical Evidence.

I limiti delle fonti secondarie sono:

- Pubblicazioni secondarie:
 - a) sono più utili per la sorveglianza della letteratura che per il *problem solving*
 - b) rappresentano uno strumento *research-oriented enon problem oriented*
 - c) il commento agli studi primari non sempre permette di valutarne la consistenza
- *Cochrane Library*:
 - a) numero di *Cochrane reviews* relativamente esiguo: circa 2.800 (rispetto alle 30–35 mila previste), che riguardano prevalentemente 5–6 specialità cliniche

- b) molte RS non conclusive (aree grigie)
- c) assenza di revisioni sistematiche sull'accuratezza dei test diagnostici, sulla prognosi e sui fattori di rischio

— *Clinical Evidence*:

- a) numerosi capitoli incompleti
- b) assenza di informazioni sui dosaggi dei farmaci
- c) limitate informazioni sugli effetti collaterali
- d) l'esclusione dei trattamenti non "evidence-based" determina qualche omissione talora paradossale
- e) accuratezza dei test diagnostici, prognosi e fattori di rischio esposti con modalità narrative
- f) evitare l'accettazione acritica delle fonti secondarie, in particolare per ciò che riguarda l'applicabilità dei risultati

Livello 4: Incorporazione delle evidenze nella pratica clinica

L'applicazione delle evidenze (valide e clinicamente rilevanti) al paziente individuale è condizionata dalla "validità esterna" o generalizzabilità della ricerca clinica. Ad esempio, i trial controllati e randomizzati — *Randomized Controlled Trial (RCTs)* — rappresentano il disegno di studio più affidabile per acquisire evidenze sperimentali sull'efficacia degli interventi sanitari (in particolare terapeutici) ma esistono numerosi problemi per adattare i loro risultati al paziente individuale:

- vengono generalmente condotti su popolazioni selezionate ed omogenee, con l'esclusione dei pazienti "complessi" (es. anziani) che possono compromettere la validità interna dello studio.
- la competenza e la motivazione di chi partecipa ad un RCT — oltre che le condizioni organizzativo-assistenziali — sono ideali rispetto alla realtà.

La pratica clinica quotidiana è fatta invece di "pazienti reali, assistiti da medici reali che operano in strutture sanitarie reali", per cui spesso è difficile riconoscere tra la popolazione selezionata di un RCT la variabile e complessa (comorbidità, polifarmacia) individualità del singolo paziente. Pertanto, l'efficacia di un trattamento dimostrata

dal trial in queste condizioni (*efficacy*) può non corrispondere ad una pari efficacia nella pratica clinica (*effectiveness*), per diverse motivazioni (tabella).

Tabella 1.2.

	<i>Efficacy</i>	<i>Effectiveness</i>
Popolazione	Omogenea	Eterogenea
Pazienti	Esclusi quelli "complessi"	Tutti
Procedura	Standardizzata	Variabile
Condizioni	Ideali	Pratica reale
Operatori sanitari	Con particolare esperienza	Tutti

L'EBM ha proposto alcuni quesiti utili per definire l'applicabilità dei risultati dei trial al paziente reale:

- Il mio paziente ha caratteristiche (demografiche, sociali, cliniche) simili a quelli dei pazienti arruolati nei *trial*?
- I requisiti (strutturali, organizzativi, tecnologici e professionali) del contesto assistenziale in cui lavoro, rendono fattibile l'intervento sanitario sperimentato nel *trial*?
- Quali sono i benefici e i rischi di eventi avversi del trattamento (tenendo conto che i RCTs consentono di stimare parzialmente il rischio di eventi avversi).
- In che modo le preferenze ed aspettative del mio paziente influenzano la decisione terapeutica?

EBP: gli ambiti di applicazione

Qui di seguito gli ambiti di applicazione dell'EBP definiti dalla Fondazione GIMBE:

Pratica clinica

La definizione di Sackett di EBM ha posto l'accento sulla necessità che il medico, durante l'assistenza al proprio paziente, faccia "esplicito" riferimento alle evidenze scientifiche; oggi è possibile riconoscere tre componenti che richiedono determinati strumenti e competenze (tecniche, logiche ed umanistiche):

- 1 La prima definita “essenziale”, richiede al medico di avvertire il “bisogno d’informazione”, al fine di soddisfare i gap di conoscenza emersi dall’incontro con il paziente e di convertire tale bisogno in quesiti clinico–assistenziali ben definiti;
- 2 La seconda definita “tecnica”, consente al medico di ritrovare con la massima efficienza le migliori evidenze disponibili in letteratura e di interpretarle criticamente nella loro validità interna ed esterna;
- 3 La terza strettamente legata al giudizio clinico (*clinical judgment*), permette di valutare il “peso decisionale” di tali evidenze nella decisione clinica, tenendo conto sia delle preferenze ed aspettative del paziente sia del contesto sociale, organizzativo ed economico in cui opera.

La limitata generalizzabilità dei trial e la scarsa attenzione per la diagnosi sono i limiti principali dell’EBM, esistono però numerose difficoltà: alcune legate a problemi logistici (scarsa conoscenza della lingua inglese, limitata disponibilità di riviste, sistemi informatici inadeguati), altre percepite direttamente dai clinici.

In particolare, Ely e coll., ne raccolgono ben cinquantanove, di cui sei particolarmente rilevanti: la mancanza di tempo, le difficoltà a convertire il bisogno d’informazione — spesso vago e generico — in quesiti adeguati, le difficoltà ad elaborare una strategia di ricerca ottimale, l’incapacità a selezionare le risorse bibliografiche appropriate, l’incertezza sulla sistematicità della ricerca, l’inadeguata sintesi di *multiple bits of evidence* in uno *statement* utile clinicamente.

Difficoltà pratiche:

- Mancanza di tempo
- Scarsa attitudine a mettere in discussione le proprie conoscenze e a generare quesiti clinico–assistenziali.
- Resistenza al cambiamento
- Difficoltà a convertire un bisogno d’informazione vago e generico in quesiti strutturati
- Complessità ad elaborare una strategia di ricerca ottimale
- Incapacità a selezionare idonee risorse bibliografiche
- Incertezza sulla sistematicità della ricerca
- Inadeguata sintesi di *multiple bits of evidence* in uno *statement* utile per le decisioni cliniche

Ostacoli logistici:

- Barriere linguistiche
- Scarsa disponibilità di riviste
- Limitata diffusione degli strumenti informatici (computer, internet)
- Scarsa familiarità informatica

Formazione permanente

Il professionista, oltre ad “avvertire” il bisogno di informazione e formulare adeguati quesiti clinici, dovrà espandere e collegare le conoscenze acquisite in una rete sempre più ricca (*semantic network*), che gli permetterà di trasformare l’informazione in conoscenza. Il medico col tempo dovrà sviluppare quel senso critico necessario per migliorare continuamente la qualità del proprio giudizio clinico.

Considerate le evidenze disponibili sulla modifica della pratica professionale, i risvolti educazionali dell’EBM sono strettamente legati alla sua “consacrazione” di metodo ideale per integrare pratica clinica e formazione permanente attraverso il processo di *lifelong and self-directed learning* che richiede una rivoluzione dei metodi didattici, sia nella formazione universitaria-specialistica, sia in quella permanente.

Politica sanitaria

L’EBM, nata come metodologia per applicare i risultati della ricerca al paziente individuale, viene presto estesa alla pianificazione della politica sanitaria: l’*Evidence-based Health Care* (EBHC) prevede, infatti, la descrizione esplicita delle fonti su cui programmare l’assistenza sanitaria. In altre parole è necessario ricercare sistematicamente, valutare criticamente e rendere disponibili le migliori evidenze scientifiche, quali prove d’efficacia degli interventi sanitari per pianificare le decisioni — e di conseguenza l’impiego di risorse — che riguardano la salute di una popolazione (o di gruppi di pazienti). Ovviamente esiste stretta sinergia tra promozione dell’EBHC a livello istituzionale e pratica individuale dell’EBM, poiché “l’organizzazione facilita lo sviluppo dei professionisti che, a loro volta, modellano l’organizzazione”.

Informazione ai cittadini

Le evidenze scientifiche possono riflettersi sulla salute di una popolazione solo se esiste un'adeguata informazione scientifica degli utenti.

In Italia l'*Evidence-based Patient Information* è uno dei punti di maggiore criticità infatti, l'informazione degli utenti è sganciata da qualsiasi controllo scientifico e l'efficacia dei media nell'influenzare le scelte dei cittadini — oltre che da una revisione della Cochrane Collaboration — è molto documentata.

Pianificazione della ricerca

L'agenda della ricerca è definita in larga parte dall'industria farmaceutica e tecnologica (gap di commissionamento), di conseguenza, la base scientifica delle decisioni cliniche e di politica sanitaria è minata da vari fenomeni: *bias* di pubblicazione, inutile duplicazione della ricerca, numerose e consistenti aree grigie, conflitti d'interesse, etc. Considerato che il primo criterio etico della ricerca è "la necessità di aumentare le conoscenze scientifiche, senza sovrapporsi a quanto è già documentato", i sistemi sanitari e la comunità scientifica stanno in proposito prendendo adeguate contromisure:

- Iniziative internazionali sulla registrazione prospettica dei *trials*, in particolare il *meta-Register of Controlled Trials* contiene 26 registri per un totale di quasi 15.000 *trials*.
- Editoriale congiunto sui conflitti d'interesse e tutte le iniziative correlate: in Italia, in particolare, esiste il Comitato per l'Integrità della Ricerca Biomedica (CIRB).
- Statement per il reporting della ricerca: CONSORT, QUOROM, MOOSE, STARD.
- Esclusione dai finanziamenti pubblici (National Research Council inglese) dei protocolli di ricerca non accompagnati da una revisione sistematica delle evidenze disponibili.