

Il valore clinico ed economico del dipeptide alanil-glutamina nella nutrizione parenterale totale di pazienti critici trattati nei reparti di terapia intensiva italiani



Maurizio Muscaritoli ⁽¹⁾, Lorenzo Pradelli ⁽²⁾, Orietta Zaniolo ⁽²⁾, Sergio Iannazzo ⁽²⁾, Mario Eandi ⁽³⁾

ABSTRACT

Introduction: the supplementation of alanyl-glutamine dipeptide in critically ill patients necessitating total parenteral nutrition (TPN) improves clinical outcomes, reducing mortality, infection rate, and shortening ICU hospital lengths of stay (LOS), as compared to standard TPN regimens. Here we present a pharmaco-economic evaluation of alanyl-glutamine dipeptide in critically ill patients admitted to Italian Intensive Care Units (ICUs).

Methods: a Discrete Event Simulation model that incorporates outcomes rates from 200 Italian ICUs for over 60,000 patients, alanyl-glutamine dipeptide efficacy data synthesized by means of a Bayesian Random-Effects meta-analysis, and national cost data has been developed to evaluate the alternatives from the point of view of the hospital. Simulated clinical outcomes are death and infection rates in ICU, death rate in general ward, and hospital LOSs. One-way and probabilistic sensitivity analyses are performed by varying all uncertain parameter values in a plausible range.

Results: alanyl-glutamine dipeptide results more effective and less costly than standard TPN: reduced mortality rate ($23.55\% \pm 15.2\%$ vs $34.50\% \pm 2.06\%$), infection rate ($15.91\% \pm 3.95\%$ vs $18.97\% \pm 3.94\%$), and hospital LOS (25.47 ± 0.26 vs 26.00 ± 0.27 days) come at a lower total cost per patient ($23,922 \pm 3,249$ vs $24,145 \pm 3,361$ Euro). Treatment cost is completely offset by savings on ICU and antibiotic costs. The cost/effectiveness acceptability curve indicates an estimated 78% probability of alanyl-glutamine dipeptide resulting dominant and a 90% probability of resulting cost/effective for a willingness to pay up to 1,500 Euro for one patient death avoided.

Conclusions: alanyl-glutamine dipeptide is expected to improve clinical outcomes and to do so with a concurrent saving for the hospital.

Keywords: alanyl-glutamine dipeptide, total parenteral nutrition
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2009; 10(2): 83-92

INTRODUZIONE

La glutamina (Gln), un aminoacido diamino-monocarbossilico, è ampiamente rappresentata nell'organismo; è sintetizzata principalmente a livello muscolare e contribuisce a circa il 60% del pool degli aminoacidi circolanti. Le concentrazioni plasmatiche di Gln in condizioni normali sono di circa 600 micromoli/l; malgrado la sua abbondanza nel soggetto normale, la Gln può divenire "condizionatamente essenziale" in alcune condizioni cliniche nelle quali i fabbisogni sono superiori alla capacità di sintesi endogena. In tali situazioni, è necessaria la supplementazione esogena di Gln [1-4].

La Gln è necessaria per le cellule normali a elevato turnover, per mantenere l'integrità

della barriera mucosa intestinale e per la sintesi del principale antiossidante endogeno, il glutatione [5].

Diverse condizioni cliniche caratterizzate da ipercatabolismo sono associate a deplezione di Gln [6,7]; inoltre bassi livelli di Gln possono predire la mortalità dei pazienti affetti da malattia critica [6].

La somministrazione di Gln in pazienti critici è associata a riduzione delle complicanze infettive e appare essenziale per mantenere normali livelli circolanti di Gln e per potenziare la risposta immunitaria e antinfiammatoria [6]. Infatti, la Gln attenua la risposta infiammatoria sistemica attraverso l'inibizione del fattore nucleare- κ B (NF- κ B) [7]. Recentemente, si è

⁽¹⁾Professore Associato di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina Clinica Università Sapienza, Roma

⁽²⁾AdRes, Health Economics & Outcomes Research, Torino

⁽³⁾Cattedra di Farmacologia Clinica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Torino

Corresponding author

Lorenzo Pradelli
l.pradelli@adreshe.com

anche chiarito che la Gln è implicata nella sintesi delle *heat-shock proteins* e possiede un'azione segretagoga sulle incretine. Queste ultime proprietà possono avere un ruolo determinante nel miglioramento del controllo glicemico [8].

Per molto tempo, la Gln non è stata inclusa nelle miscele aminoacidiche per nutrizione parenterale, principalmente a causa di due motivi: primo, la Gln era considerata un aminoacido non essenziale, quindi non necessario; secondo, la scarsa solubilità e stabilità della Gln in soluzione acquosa ne rendono di fatto impossibile l'inclusione nelle miscele di aminoacidi cristallini per uso parenterale. Tali problemi sono stati però superati dalla realizzazione del dipeptide della Gln (alanil-glutamina). Il dipeptide alanil-glutamina (Dipeptiven®, Fresenius Kabi) è stabile in soluzione acquosa e, una volta infuso per via parenterale, viene idrolizzato da una peptidasi circolante, garantendo l'immediata biodisponibilità di glutamina per l'utilizzo metabolico.

Il dipeptide alanil-glutamina è ufficialmente approvato in Italia come parte di un regime di nutrizione parenterale endovenosa in pazienti in stati ipercatabolici o ipermetabolici.

Nel 2002 è stata pubblicata una meta-analisi dei trial su pazienti critici fino ad allora disponibili, che, per la prima volta, ha rivelato riduzioni statisticamente significative della mortalità e

delle complicanze infettive nei reparti di terapia intensiva [9].

Da allora si sono resi disponibili i dati relativi ad altri trial che hanno valutato l'utilizzo del dipeptide alanil-glutamina in pazienti critici ricoverati nei reparti di terapia intensiva per patologie caratterizzate da elevati livelli di catabolismo e/o da alti livelli di stress ossidativo (ustioni, necrosi pancreatiche, complicazioni post-chirurgiche) [10-14].

OBIETTIVO

L'obiettivo dello studio è di analizzare il valore del dipeptide alanil-glutamina utilizzato come componente di una terapia nutrizionale per via parenterale nei pazienti in condizioni critiche afferenti alle Unità di Terapia Intensiva (UTI) italiane, evidenziandone le ripercussioni sia sul piano clinico, sia su quello economico.

MATERIALI E METODI

La valutazione è stata condotta mediante lo sviluppo *ad hoc* di un modello di simulazione a livello paziente, che ha integrato dati epidemiologici ed economici italiani con quelli di efficacia estratti dalla letteratura scientifica di riferimento. In tal modo, è stato possibile sfruttare le potenzialità di un modello teorico che, pur non potendo sostituire gli studi sperimentali per quanto riguarda le misure di efficacia, è in grado di combinare le migliori evidenze disponibili in un'unica struttura organica e coerente. Se infatti vi è consenso quasi unanime sulla superiorità dei trial randomizzati nella produzione di stime accurate relative all'efficacia comparativa di due o più strategie terapeutiche alternative, è altrettanto condivisa l'opinione che l'effetto assoluto delle medesime alternative possa essere anche molto diverso, una volta calate in una realtà non sperimentale, in cui i pazienti non possono essere selezionati in base a rigidi criteri e le possibilità operative del personale sanitario sono limitate da vincoli organizzativi e amministrativi.

La modellizzazione permette dunque di combinare dati estratti da diverse fonti, sfruttando i punti di forza e mitigando le debolezze peculiari a ciascuna di esse.

Efficacia del trattamento – meta-analisi degli studi in pazienti critici

I benefici clinici associati alla supplementazione con il dipeptide inclusi nel modello sono stati la riduzione della mortalità, dell'incidenza di infezioni nosocomiali contratte in UTI e la durata della degenza ospedaliera.

Come accennato, dalla data della pubblicazione della meta-analisi di Novak [9] si sono rese disponibili nuove evidenze sull'efficacia del dipeptide alanil-glutamina nella nutrizione parenterale totale di pazienti in stati ipercata-

Studio	Situazione clinica di partenza	Pazienti (n.)
Fuentes-Orozco, 2008 [10]	Ammissione in UTI per pancreatite acuta grave	GLN-PN = 22 STD-PN = 22
Estivariz, 2008 [15]	Adulti ammessi in UTI per pancreatite o decorso post-operatorio complicato, almeno 7 giorni di nutrizione parenterale attesa	GLN-PN = 30 STD-PN = 29
Dechelotte, 2006 [11]	Adulti ammessi in UTI per politraumatismo, chirurgia complicata o pancreatite grave	GLN-PN = 58 STD-PN = 56
Fuentes-Orozco, 2004 [14]	Ammissione in UTI per peritonite secondaria	GLN-PN = 17 STD-PN = 16
Xian-Li, 2004 [13]	Pancreatite acuta grave	GLN-PN = 20 STD-PN = 21
Zhou, 2004 [12]	Ustioni estese su almeno il 30-50% della superficie corporea (15-25% per le ustioni di terzo grado)	GLN-PN = 15 STD-PN = 15
Goeters, 2002 [19]	Ammissione in UTI per trauma o chirurgia complicata, almeno 9 giorni di nutrizione parenterale	GLN-PN = 33 STD-PN = 35
Wischmeyer, 2001 [18]	Ustioni estese su almeno il 25% della superficie corporea, almeno 7 giorni di nutrizione parenterale	GLN-PN = 12 STD-PN = 14
Powell-Tuck, 1999 [17]	Varie diagnosi con indicazione per nutrizione parenterale	GLN-PN = 83 STD-PN = 85
Griffiths, 1997 [16]	Ammissione in UTI con APACHE II score \geq 11	GLN-PN = 42 STD-PN = 42

Tabella I
Studi clinici utilizzati per la stima dell'efficacia del dipeptide alanil-glutamina e situazione clinica di partenza dei pazienti coinvolti

GLN-PN = nutrizione parenterale con aggiunta di alanil-glutamina;
STD-PN = nutrizione parenterale standard

bolici. Abbiamo pertanto deciso di includere nell'analisi tutti i dati rilevanti disponibili in letteratura.

A tal fine, per ognuno degli esiti considerati, sono stati estratti i dati emergenti da 10 studi condotti in pazienti critici (Tabella I) [10-19], relativi a situazioni cliniche di partenza differenti, ma accomunati da una comune storia di trattamenti intensivi.

I dati riportati da questi trial sono stati aggregati mediante una meta-analisi condotta con un modello Bayesiano gerarchico a effetti casuali (*Random Effects Model*) sviluppato con il software WinBugs 1.4.3 (Medical Research Council, Cambridge, UK; Imperial College, London, UK). Le stime prodotte da questa meta-analisi sono riportate in Tabella II.

Tecnica di simulazione e struttura del modello

Il modello è stato sviluppato con la tecnica della *Discrete Event Simulation* (DES) [20], tramite il software di analisi decisionale TreeAge Pro 2009 (TreeAge Software, Inc. Williamstown, MA)

Uno schema semplificato della struttura è presentato in Figura 1. La radice del problema decisionale è rappresentata dal paziente critico ricoverato in UTI che necessita di terapia parenterale totale, che può essere somministrata in formulazione standard, senza dipeptide alanil-glutamina (Standard Trattamento), oppure con una formulazione che lo comprende (Dipeptiven® Trattamento). Nella simulazione, ogni paziente ha una determinata probabilità di contrarre un'infezione, di essere trasferito in un reparto di degenza, di essere dimesso a

	Degenza (RR)	Mortalità (RR)	Incidenza infezioni (RR)
Media	0,93	0,66	0,85
Percentile 2,5	0,68	0,37	0,41
Mediana	0,92	0,66	0,67
Percentile 97,5	1,23	1,02	1,75

Tabella II

Effetti del trattamento (risultati delle meta-analisi) espressi come rischi (o durate) relativi

RR = Relative Risk factor

casa, oppure di morire, prima o dopo il trasferimento dall'UTI. Mentre i possibili percorsi sono comuni alle alternative terapeutiche, queste differiscono per le probabilità di incorrere nei differenti esiti previsti.

Nella simulazione di eventi discreti a livello paziente, ogni iterazione rappresenta un paziente, con caratteristiche uniche estratte dalle distribuzioni dei valori nella popolazione di riferimento (Tabella III), che percorre entrambi i rami del modello. Inoltre, anche i valori dei parametri strutturali del modello (Tabella IV) sono estratti da distribuzioni specifiche, attribuite in maniera da rappresentare un'oscillazione di +/- 20% intorno al valore centrale e assegnate in accordo al tipo di parametro (Beta per le probabilità, Gamma per i costi e Dirichlet per probabilità coniugate).

La simulazione a livello paziente, ripetuta 10.000 volte, permette di tenere contemporaneamente in considerazione la variabilità inter-individuale e l'incertezza relativa ai parametri strutturali del modello.

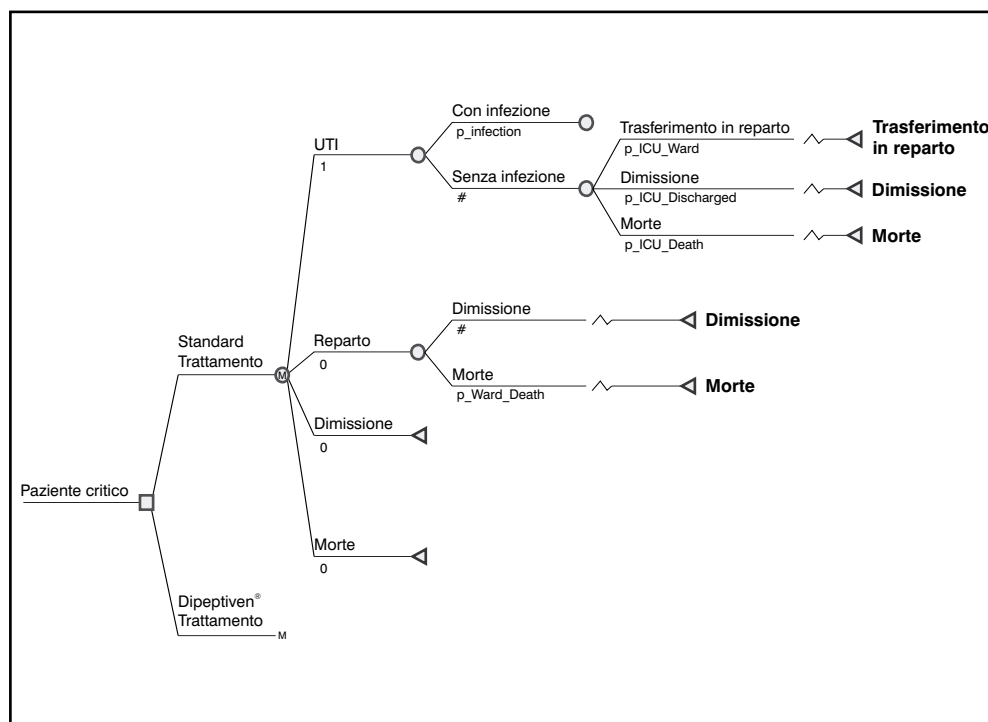


Figura 1
Schema semplificato del modello utilizzato nella simulazione

Variabile	Distribuzione	Valore medio
Comune ad entrambi i trattamenti		
Degenza in UTI (gg)		
Sopravvissuti	Weibull	10,09
Deceduti	Weibull	11,39
Degenza post-UTI (gg)		
Sopravvissuti	Weibull	15,19
Deceduti	Weibull	16,99
Degenza pre-UTI (gg)	Weibull	4,10
Peso (kg)	Normale	71
Specifica per il ramo alanil-glutamina		
Durata nutrizione parenterale (gg)	Weibull	12,43
Degenza ospedaliera (RR)	Discreta	0,93
Mortalità ospedaliera (RR)	Discreta	0,66
Tasso d'infezione (RR)	Discreta	0,84

Tabella III
Parametri strutturali della simulazione a livello paziente

Esiti nel gruppo di controllo

Gli esiti clinici contemplati dal modello sono il tasso di mortalità e il tasso di infezione in UTI, il tasso di mortalità nel reparto e la durata della degenza ospedaliera, suddivisa in pre-UTI, UTI e post-UTI.

Per determinare le distribuzioni dei pazienti rispetto a questi esiti nel gruppo trattato con la terapia standard, è stato fatto riferimento ai dati raccolti dal Progetto Margherita a cura del GiViTi (Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva), in particolare di quelli pubblicati nel rapporto 2007 [21]. Il Progetto Margherita è un'iniziativa che coinvolge circa 200 reparti intensivistici italiani, con una popolazione trattata di oltre 60.000 pazienti nel corso del 2007. I dati sono riportati con un dettaglio molto fine e suddivisi per categorie di pazienti: la suddivisione

Parametro	Valore atteso (media)	DS	Distribuzione
Costo/g di Dipeptiven® (€)	2,107	0,4214	Gamma
Costo/giorno in UTI (€)	1.248,94	249,788	Gamma
Costo/infezione (€)	1.034,68	206,936	Gamma
Costo/giorno in reparto (€)	707,64	141,528	Gamma
Dose Dipeptiven® (g/kg/giorno)	0,5	0,1	Beta
Mortalità in UTI (RR)	0,242		
Tasso di trasferimento UTI-reparto (RR)	0,743		Dirichlet
Tasso di dimissione dall'UTI (RR)	0,015		
Incidenza infezioni (RR)	0,188	0,0376	Beta
Mortalità in reparto (RR)	0,128	0,0256	Beta

Tabella IV
Parametri strutturali e loro distribuzioni

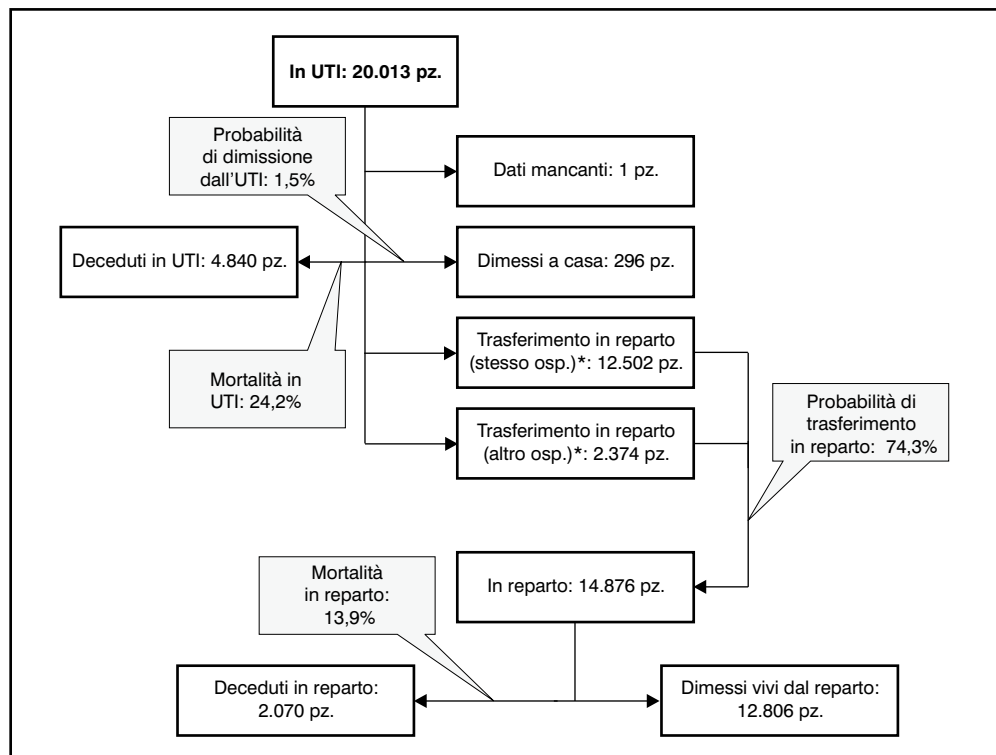


Figura 2
Flow-chart dei pazienti ammessi in UTI per trattamento intensivo secondo i dati del Rapporto 2007 del Progetto Margherita [21] e (nei fumetti) probabilità medie derivate e inserite nel modello

* nel modello i pazienti trasferiti in un reparto dello stesso ospedale e quelli trasferiti ad altro ospedale sono stati aggregati

principale riguarda i pazienti ammessi in UTI per “monitoraggio-svezzamento” oppure per “trattamento intensivo”. Quest’ultima categoria (n = 20.013) comprende i pazienti più gravi e riflette in maniera più accurata la tipologia di pazienti oggetto dello studio, per cui i dati relativi a questa popolazione sono stati selezionati per alimentare il modello. In Figura 2 sono presentati gli esiti di questi pazienti e le probabilità derivate che sono state impiegate nella modellizzazione.

L’incidenza di infezioni acquisite in UTI è stata del 18,8%, e questa è la probabilità media usata nel modello. Il Progetto Margherita riporta le durate della degenza ospedaliera per ogni gruppo di pazienti omogeneo per esito. Per rappresentare matematicamente questi valori, una distribuzione Weibull è stata adattata ai parametri riportati (Tabella V).

Costi

La prospettiva di costi adottata nell’analisi è quella dell’ospedale. I costi considerati nel modello comprendono i costi per l’acquisizione del dipeptide, il costo della degenza in UTI e nel reparto ordinario e il costo delle nuove infezioni acquisite in UTI.

Il costo dell’alanil-glutamina viene calcolato per ogni paziente simulato in base al suo peso corporeo e alla durata della nutrizione parenterale. Viene assunta una dose per paziente pari a 0,5 g/kg/giorno e un costo al grammo pari a 2,1 €/g, corrispondente al 50% del prezzo al pubblico di € 84,28 per il flacone da 100 ml della soluzione da 200 mg/ml [22].

Il peso corporeo e la durata della nutrizione parenterale sono estratti, per ogni singolo paziente, da una distribuzione (normale per i pesi, Weibull per le durate) ricavata mediante ricampionamento delle distribuzioni dei valori riportati nei trial di riferimento, ponderate per la loro numerosità.

Per la valorizzazione del costo giornaliero di degenza in UTI, è stato fatto riferimento allo studio sperimentale di Cavallo et al. [23], che aveva quantificato un valore di £ 1.082.000 nel 1995. Tale valore, inclusivo dei costi variabili, fissi e di struttura è stato aggiornato mediante l’indice di rivalutazione pubblicato dall’ISTAT [24]. Per il costo della giornata di degenza in un reparto ordinario è stata invece utilizzata la stima pubblicata dall’ASSR (Agenzia nazionale per i Servizi Sanitari Regionali), relativamente al 2003 [25], anch’essa aggiornata mediante l’indice ISTAT [24].

La letteratura scientifica è concorde nell’indicare che le infezioni acquisite in UTI aumentano significativamente i costi dei ricoveri. Tuttavia, gran parte di questo aumento di costo, maggiore per la polmonite, intermedio per la sepsi e minimo per le infezioni urinarie, è dovuto al prolungamento della degenza.

	Dati Progetto Margherita [21]	Distribuzione Weibull
Degenza in UTI – pz. sopravvissuti (gg)		
Media	10,1	10,2
DS	12,5	12,7
Mediana	6	5,9
Degenza in UTI – pz. deceduti (gg)		
Media	11,4	11,5
DS	15,5	15,3
Mediana	6	6
Degenza post-UTI – pz. sopravvissuti (gg)		
Media	15,2	15,0
DS	20,2	19,4
Mediana	10	7,9
Degenza post-UTI – pz. deceduti (gg)		
Media	17,0	17,1
DS	24,8	25,1
Mediana	9	8
Degenza pre-UTI (gg)		
Media	4,1	4,0
DS	12,3	11,4
Mediana	1	0,5

Tabella V

Durata delle degenze ospedaliere secondo i dati osservati nel Progetto Margherita [21] e distribuzioni Weibull utilizzate per rappresentarle

Per evitare conteggi doppi e poiché l’effetto della supplementazione con alanil-glutamina sul tasso di infezioni è già modellizzato come riduzione delle degenze, è stato scelto di non includere un effetto specifico della supplementazione sulla durata della degenza direttamente dipendente dalla riduzione dell’incidenza di infezioni. Pertanto, il costo per paziente con infezione acquisita in UTI considerato dal modello si limita al costo degli antibiotici, ricavato mediante attualizzazione del valore riportato da Orsi et al. [26] per la terapia antibiotica di sepsi acquisite in UTI.

	Durata degenze complessive (gg)	
	Dati Progetto Margherita [21]	Predizioni del modello
Media	26,2	26,2
DS	26,9	27,2
Mediana	19,0	18,2
Quartile 1	10	8,3
Quartile 3	33	34,7

Tabella VI

Degenze complessive: confronto tra i dati riportati dal Progetto Margherita [21] e le predizioni del modello

	Controllo		Alanil-glutamina		Differenza	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Efficacia						
Degenza totale (gg)	26,00	0,27	25,47	0,26	- 0,53	0,12
Morti su 10.000 pz (n.)	3.450,30	206,22	2.355,43	152,20	- 1.094,87	63,17
Infezioni su 10.000 pz (n.)	1.897,54	394,52	1.590,73	394,52	- 306,81	68,97
Durata UTI – pz vivi (gg)	10,17	12,59	9,40	11,88	- 0,68	2,49
Costi (€)						
UTI	13.067	16.770	12.012	1.5542	-1.055	7.529
Reparto (pre-UTI)	2.908,32	9.436,23	2.908,32	9.436,23	0	0
Reparto (post-UTI)	8.217	13.954	8.387	13.320	170	6.915
Infezioni	195	404	159	373	-35	246
Farmaco	0	0	605	508	605	508
Totale	24.144,80	3.360,91	23.921,78	3.249,40	-223,03	293,24
Costo/Efficacia (€/pz dimesso vivo)	36.904,67	5.302,18	31.307,56	4.318,63	-5.597,10	1.141,78
ICER (€/morte evitata)					-2.038,08	2.683,44
					(dominante)	

Tabella VII

Efficacia, costi, costo/efficacia e costo/efficacia incrementale (ICER) ottenuti mediante una micro-simulazione su 10.000 iterazioni

RISULTATI

Validazione del modello (ramo controllo)

Al fine di verificare la validità interna del modello, è stata condotta una simulazione Monte Carlo mediante 10.000 iterazioni sul ramo di controllo. La statistica descrittiva delle durate complessive di degenza ospedaliera è poi stata confrontata con quella riportata dal Progetto Margherita (non utilizzata nella modellizzazione). Come indicato in Tabella VI, il modello costruito è in grado di riprodurre con notevole accuratezza i dati riportati dal GiViTi.

Costi, efficacia, costo/efficacia

I risultati ottenuti mediante la simulazione a livello paziente su 10.000 iterazioni sono riportati in Tabella VII.

La strategia che prevede l’aggiunta del dipeptide alanil-glutamina alla soluzione per nutrizione parenterale totale è stimata essere più efficace della strategia standard, con un risparmio di circa un terzo dei decessi (1.095 su 3.450), circa un sesto delle nuove infezioni (307 su 1.898) e una lieve riduzione della durata complessiva della degenza ospedaliera. Il trattamento con alanil-glutamina è anche associato a minori costi totali attesi, in quanto la riduzione dei costi di degenza in UTI e, in misura inferiore, di quelli degli antibiotici, compensa completamente l’eccesso di spesa dovuto all’acquisizione del prodotto. I costi della degenza in reparto sono invece leggermente aumentati, come conseguenza della maggior percentuale di sopravvissuti che vi giungono dall’UTI.

La strategia con alanil-glutamina è associata a una minor (migliore) costo/efficacia attesa, cioè ha un costo inferiore di circa € 5.600 per paziente dimesso vivo. La distribuzione delle differenze di costo/efficacia ottenute è presentata in Figura 3.

Analizzando i risultati dal punto di vista della costo/efficacia incrementale, infine, l’alanil-glutamina risulta mediamente dominante, ossia associata contemporaneamente a migliori risultati clinici e a costi inferiori.

La dispersione delle stime di costo/efficacia incrementale (ICER) è presentata in Figura

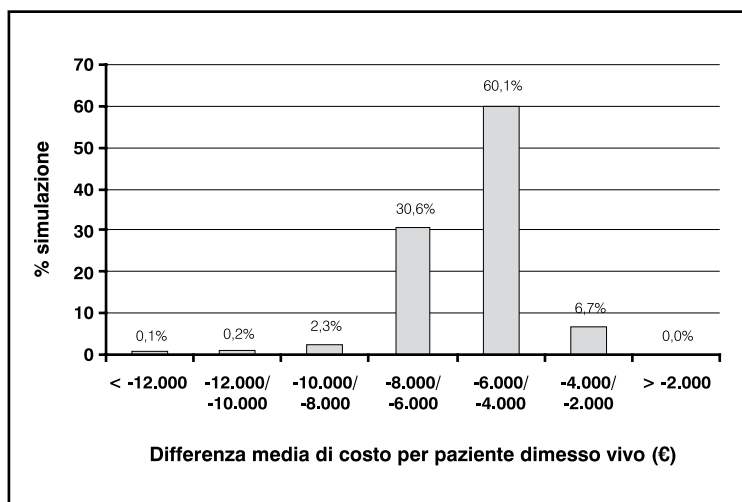


Figura 3

Distribuzione delle differenze medie di costo/efficacia ottenute nella simulazione (DT - ST)

DT = Dipeptiven® trattamento; ST = standard trattamento

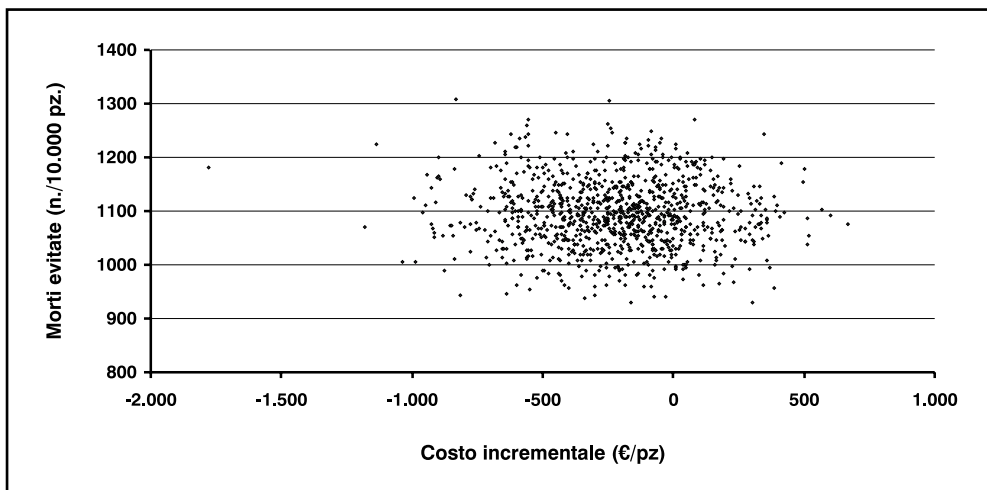


Figura 4
Scatterplot delle 1.000 stime di ICER prodotte dalla Probabilistic Sensitivity Analyses (PSA)

4. La densità della nuvola di punti, concentrata intorno alla stima centrale, indica la robustezza della conclusione dello studio. In particolare, si può vedere come in tutte le simulazioni l'alanil-glutamina sia risultata clinicamente superiore (valore positivo di morti evitate), mentre è più variabile il risultato economico, benché il costo incrementale sia raramente superiore a € 500 (Figura 5). Al contrario, tale costo risulta negativo, cioè l'aggiunta di alanil-glutamina risulta in un risparmio complessivo (domina l'alternativa) nel 78% dei casi.

La curva di accettabilità della costo/efficacia (Figura 6) [27] è una forma grafica alternativa di presentazione della dispersione degli ICER stimati, in cui viene rappresentata la probabilità del trattamento di risultare costo/efficace in funzione di livelli crescenti di disponibilità a pagare per unità di beneficio clinico (in questo caso, una morte evitata). Dalla curva in Figura 6 si può immediatamente visualizzare come l'alanil-glutamina abbia una probabilità del 78% di risultare dominante (cioè costo/efficace con una disponibilità a pagare € 0 per morte evitata), del 90% di essere costo/efficace se il decisore di spesa è disposto a spendere fino a € 1.500 per evitare un decesso, e la certezza di risultare co-

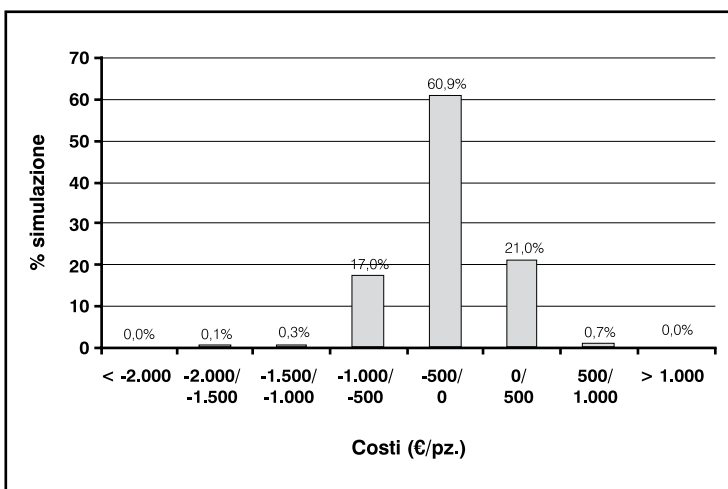


Figura 5
Distribuzione dei costi incrementali nella Probabilistic Sensitivity Analyses (PSA)

sto/efficace per disponibilità a pagare superiori a € 5.500 per vita risparmiata.

È inoltre stata condotta un'analisi di soglia, volta a identificare il valore cui si associa la perdita di dominanza dell'alanil-glutamina, sui cinque parametri alle cui variazioni il modello è più sensibile. I risultati dell'analisi di soglia

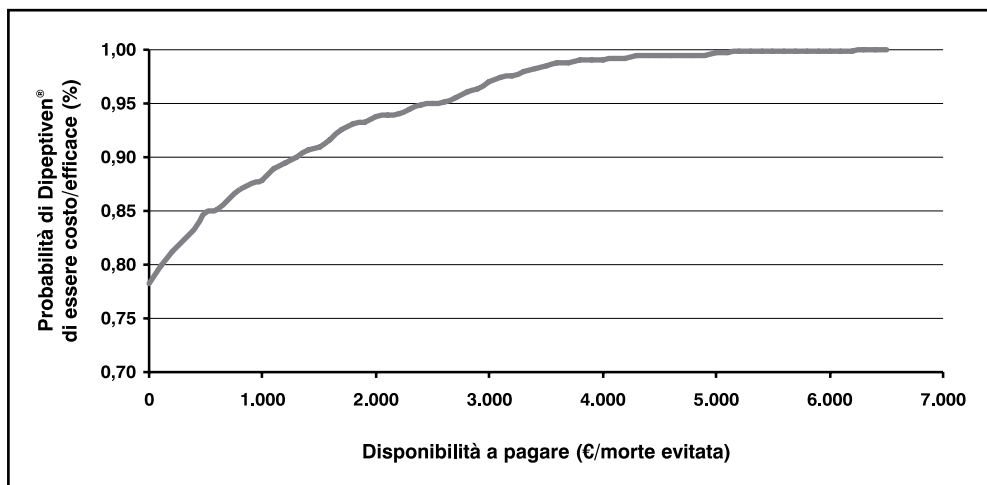


Figura 6
Curva di accettabilità della costo/efficacia incrementale

Variabile	Valore medio nel caso base	Valore di soglia
Degenza (RR)	0,93	0,943
Mortalità (RR)	0,66	0,55
Costo/giorno in UTI (€)	1.248,94	950
Degenza in UTI dei deceduti (gg)	11,39	9,11
Costo di Dipeptiven® (€/g)	2,11	3,05

Tabella VIII

Analisi di soglia: valori associati alla perdita di dominanza dell'alanil-glutamina (differenza di costo medio = 0 €)

sono riportati in Tabella VIII. La variabile più influente è la riduzione della durata della degenza, seguita dalla mortalità relativa (che nel range testato mostra un andamento paradossale, nel senso che al suo diminuire si riduce la convenienza dell'alanil-glutamina). Per quanto riguarda i parametri di costo, per far perdere la dominanza alla strategia innovativa il costo della giornata di degenza in UTI dovrebbe essere inferiore di circa il 25% e il costo della glutamina superiore di circa il 50%.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'aggiunta del dipeptide alanil-glutamina alle miscele per la nutrizione parenterale totale di pazienti critici ricoverati nei reparti di terapia intensiva per patologie caratterizzate da elevati livelli di catabolismo e/o ad alti livelli di stress ossidativo (ustioni, necrosi pancreatiche, complicazioni post-chirurgiche) ha dimostrato di essere associata a un significativo miglioramento degli esiti clinici, in particolare alla riduzione della mortalità, delle infezioni ospedaliere e della degenza [9]. I singoli trial comparativi diretti finora condotti, tuttavia, non sono stati in grado di raggiungere contemporaneamente la significatività statistica per le differenze tra gruppi per tutti e tre gli esiti: la dimostrazione è avvenuta con l'utilizzo di una classica tecnica meta-analitica. Una revisione della meta-analisi, condotta per conto del Servizio Sanitario Canadese sugli studi disponibili fino al 2006, ha confermato l'esistenza di differenze significative di efficacia tra la supplementazione con o senza

l'inclusione di alanil-glutamina, giungendo a stimare differenze ancora maggiori di quelle ottenute dallo studio originale [28]. Da allora si sono resi disponibili ulteriori studi, che abbiamo incluso nella nostra analisi, per informare il modello con tutte le evidenze scientifiche disponibili al momento. Dopo il termine delle nostre analisi, è stato pubblicato un ulteriore aggiornamento delle linee guida canadesi, che confermano la raccomandazione di includere il dipeptide alanil-glutamina nelle miscele nutrizionali somministrate ai pazienti critici che necessitano di nutrizione parenterale. Tale raccomandazione si basa su una meta-analisi che include tutti gli studi da noi considerati [29]. Pur affrontando il problema dell'aggregazione dei dati con un approccio meta-analitico differente (Bayesiano anziché frequentista), abbiamo ottenuto risultati sostanzialmente analoghi. L'applicazione dei dati provenienti dalla letteratura al contesto italiano è stato possibile grazie alla disponibilità dell'ottima base dati costituita dal Progetto Margherita [21], che monitorizza costantemente gli esiti dei pazienti afferenti a un ampio campione di unità di terapia intensiva.

Il presente studio di modellizzazione è la prima valutazione economica dell'utilizzo dell'alanil-glutamina nei reparti di terapia intensiva italiani. Pur con i limiti inerenti ai modelli, che per definizione sono semplificazioni della realtà, i risultati ottenuti indicano che l'eccesso di spesa legato al costo di acquisizione della molecola appare essere completamente compensato dalla riduzione delle altre voci di spesa, in particolare quello della degenza in terapia intensiva, con un risparmio complessivo medio stimato in poco meno di € 300 a paziente. Il risultato principale, tuttavia, è che senza incrementare il consumo di risorse economiche a carico dell'ospedale, si possono attendere significativi benefici clinici, soprattutto in termini di riduzione della mortalità, nella popolazione eterogenea di pazienti critici che necessitano di nutrizione parenterale totale.

DISCLOSURE

La pubblicazione del presente lavoro è stata supportata da Fresenius Kabi Italia srl. Gli Autori non dichiarano alcun conflitto d'interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Oehler R, Roth E. Regulative capacity of glutamine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 277-82
- García-de-Lorenzo A, Zarazaga A, García-Luna PP, Gonzalez-Huix F, López-Martínez J, Miján A et al. Clinical evidence for enteral nutritional support with glutamine: a systematic review. *Nutrition* 2003; 19: 805-11
- Bode B. Recent molecular advances in mammalian glutamine transport. *J Nutr* 2001; 131(Suppl.9): 2475S-85S
- Bergstrom J, Fürst P, Norée L, Vinnars E. Intracellular free amino acid concentration in human muscle tissue. *J Appl Physiol* 1974; 36: 693-7

5. Wessner B, Strasser E, Spittler A, Roth E. Effect of single and combined supply of glutamine, glycine, N-acetylcysteine, and R,S-alpha-lipoic acid on glutathione content of myelomonocytic cells. *Clin Nutr* 2003; 22: 515-22
6. Oudemans-van Straaten H, Bosman R, Treskes M, van der Spoel H, Zandstra D. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intensive Care Med* 2001; 27: 84-90
7. Singleton K, Beckey W, Wischmeyer P. Glutamine prevents activation of NF-kappaB and stress kinase pathways, attenuates inflammatory cytokine release, and prevents acute respiratory distress syndrome (ARDS) following sepsis. *Shock* 2005; 24: 583-9
8. Greenfield JR, Farooqi IS, Keogh JM, Henning E, Habib AM, Blackwood A et al. Oral glutamine increases circulating glucagon-like peptide 1, glucagon, and insulin concentrations in lean, obese, and type 2 diabetic subjects. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 106-13
9. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002; 30: 2022-9
10. Fuentes-Orozco C, Cervantes-Guevara G, Muciño-Hernández I, López-Ortega A, Ambriz-González G, Gutiérrez-de-la-Rosa JL et al. L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition decreases infectious morbidity rate in patients with severe acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 403-11
11. Déchelotte P, Hasselmann M, Cynober L, Allaouchiche B, Coëffier M, Hecketsweiler B et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: The French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 2006; 34: 598-604
12. Zhou Y, Jiang Z, Sun Y, He G, Shu H. The effects of supplemental glutamine dipeptide on gut integrity and clinical outcome after major escharectomy in severe burns: A randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Clinical Nutrition Supplements* 2004; 1: 55-60
13. Xian-Li H, Qing-jiu M, Jian-guo L, Yan-kui C, Xi-lin D. Effect of total parenteral nutrition (TPN) with and without glutamine dipeptide supplementation on outcome in severe acute pancreatitis (SAP). *Clinical Nutrition Supplements* 2004; 1: 43-7
14. Fuentes-Orozco C, Anaya-Prado R, González-Ojeda A, Arenas-Márquez H, Cabrera-Pivaral C, Cervantes-Guevara G et al. L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin Nutr* 2004; 23: 13-21
15. Estívariz CF, Griffith DP, Luo M, Szeszycki EE, Bazargan N, Dave N et al. Efficacy of parenteral nutrition supplemented with glutamine dipeptide to decrease hospital infections in critically ill surgical patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 389-402
16. Griffiths R, Jones C, Palmer T. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 1997; 13: 295-302
17. Powell-Tuck J, Jamieson CP, Bettany GE, Obeid O, Fawcett HV, Archer C et al. A double blind, randomised, controlled trial of glutamine supplementation in parenteral nutrition. *Gut* 1999; 45: 82-8
18. Wischmeyer PE, Lynch J, Liedel J, Wolfson R, Riehm J, Gottlieb L et al. Glutamine administration reduces Gram-negative bacteremia in severely burned patients: a prospective, randomized, double-blind trial versus isonitrogenous control. *Crit Care Med* 2001; 29: 2075-80
19. Goeters C, Wenn A, Mertes N, Wempe C, Van Aken H, Stehle P & Bone H. Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 2075-80
20. Caro JJ. Pharmacoeconomic analyses using discrete event simulation. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 323-32
21. Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva (GiViTi). Progetto MARGHERITA – Rapporto 2007. Bergamo: Sestante Edizioni, 2008
22. Informatore Farmaceutico – 69a edizione. Milano: Ed. Elsevier Masson, 2009
23. Cavallo MC, Lazzaro C, Tabacchi M, Langer M, Salvo I, Serra G et al. Il costo del reparto di terapia intensiva in Italia. Risultati da un'indagine empirica su un campione di 12 centri. *Minerva Anestesiologica* 2001; 67: 41-53
24. ISTAT. Coefficienti annuali per rivalutare somme di denaro da un determinato anno all'ultimo anno disponibile (2008). Disponibile on line all'indirizzo http://www.istat.it/prezzi/precon/rivalutazioni/val_moneta_2008.html (ultima consultazione giugno 2009)
25. Agenzia Nazionale per I Servizi Sanitari Regionali. Ricoveri, Personale e spesa delle Aziende Ospedaliere (2003). Disponibile on line all'indirizzo http://www.assr.it/agenas_pdf/AO_2003.pdf (ultima consultazione giugno 2009)

26. Orsi G, Di Stefano L, Noah N. Hospital-acquired, laboratory-confirmed bloodstream infection: increased hospital stay and direct costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 190-7
27. Briggs A. Handling uncertainty in economic evaluations and presenting the results. In: Drummond M, McGuire AM (eds). *Economic Evaluation in Health Care: Merging Theory with Practice*. Oxford: Oxford University Press, 2001, pp.172-214
28. Canadian Clinical Practice Guidelines for Nutrition Support (2007). Disponibile on line all'indirizzo http://www.criticalcarenutrition.com/index.php?option=com_content&task=view&id=17&Itemid=40 (ultima consultazione giugno 2009)
29. Canadian Clinical Practice Guidelines for Nutrition Support (2009). Disponibile on line all'indirizzo http://www.criticalcarenutrition.com/index.php?option=com_content&task=view&id=17&Itemid=40 (ultima consultazione giugno 2009)