



CARE

costi dell'assistenza e risorse economiche

6

FINE ANNO: TEMPO DI BILANCI ANCHE PER LA SANITÀ

Anno 4 Novembre-Dicembre
2002

a colloquio con **Laura Pellegrini**

Alla luce della sistematica attività di monitoraggio e analisi della spesa sanitaria condotta dall'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali, quali sono, a suo avviso, le strategie vincenti per conseguire, a livello sanitario e delle singole Regioni, obiettivi di efficienza ed appropriatezza nella spesa sanitaria?

Nell'accordo siglato l'8 agosto 2001 – il patto di stabilità in materia sanitaria sottoscritto in Conferenza Stato-Regioni – l'obiettivo che ci si era posti era proprio quello di garantire equità nelle prestazioni offerte e, nello stesso tempo, operare per il contenimento dei costi. Per questo motivo, nell'accordo, da un lato è prevista la definizione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) da erogare in modo uniforme in tutto il Paese, dall'altro è stato contestualmente definito anche un ammontare di risorse finanziarie per la Sanità che dovrà raggiungere il 6% del PIL. Nell'accordo dell'8 agosto inoltre c'è l'impegno del Governo nazionale a non assumere provvedimenti di incremento dei LEA se non accompagnati da risorse aggiuntive e infine è presente la piena responsabilizzazione delle Regioni nella gestione del servizio sanitario. Si tratta quindi di un accordo che ha sancito la necessità di monitorare la spesa e il controllo di gestione utilizzando due parametri di base: **appropriatezza** delle prestazioni e **razionalizzazione** delle risorse.

In quell'occasione l'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali ha fornito la propria collaborazione all'apposito tavolo istituito presso la Conferenza Stato-Regioni con il compito di associare ai LEA il loro costo effettivo, predisponendo una scheda per la rilevazione uniforme da parte delle Regioni dei costi di acquisizione dei fattori produttivi necessari a garantire i livelli di assistenza (personale, beni e servizi), delle risorse di personale impiegate e delle prestazioni erogate con l'obiettivo di verificare come le Regioni hanno utilizzato le risorse del Servizio Sanitario Nazionale. La rilevazione effettuata ha riguardato 11 Regioni, con una copertura del 67% della popolazione italiana, un campione, quindi, piuttosto significativo.

segue a pag 2

Care nasce per offrire a medici, amministratori e operatori sanitari un'opportunità in più di riflessione sulle prospettive dell'assistenza al cittadino, nel tentativo di coniugare - entro severi limiti economici ed etici - autonomia decisionale di chi opera in Sanità, responsabilità collettiva e dignità della persona.

- DALLA LETTERATURA INTERNAZIONALE 5
- Dossier**
DIABETE, EPIDEMIOLOGIA ED IMPATTO ECONOMICO 13
- Parole chiave**
FARMACOVIGILANZA 19
- SUGGERIMENTI ON LINE 22
- Confronti**
FARE CHIAREZZA SUI DISPOSITIVI MEDICI: SI PUÒ? 23





Laura Pellegrini è nata a Tolmezzo il 7 febbraio 1949. Laureatasi in Lettere Moderne presso l'Università degli Studi di Milano è stata Responsabile della Programmazione dei Servizi Sociali della Regione Lombardia e successivamente consulente tecnico del Ministero della Sanità. Dal 1983 al 1986 è stata membro del Comitato Tecnico Scientifico Nazionale per la Programmazione Sanitaria e consulente tecnico dell'Ufficio Legislativo della Presidenza del Consiglio dei Ministri per i problemi sociali. Ha poi ricoperto incarichi di rilievo presso la Sclavo spa, l'Enichem poi Enimont, l'Ente Ferrovie dello Stato e Blu spa. Dal 2001 è Direttore dell'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali.

Da questi dati risulta che alcune Regioni fanno, per esempio, poca attività di prevenzione e molta attività ospedaliera, cioè utilizzano le risorse in modo inappropriato. L'analisi dei dati ha consentito, tra l'altro, di determinare i valori di riferimento per l'allocazione delle risorse finanziarie nel triennio 2002-2004 per le tre macroaree di attività: **prevenzione, assistenza distrettuale** (medicina di base, assistenza farmaceutica, assistenza specialistica, assistenza domiciliare, semiresidenziale e residenziale, attività di emergenza sanitaria, assistenza protesica, assistenza integrativa e termale) e **assistenza ospedaliera**.

Nella nuova ripartizione delle risorse il 5% dovrà essere destinato alla prevenzione a fronte dell'attuale 3,6% (media ottenuta tra il valore minimo del 2,2% del Lazio e quello massimo del 5,3% della Valle d'Aosta), il 49,5% dovrà essere destinato all'assistenza distrettuale a fronte dell'attuale 46,7% (con uno share tra il minimo del 38,8% del Lazio e il massimo del 51,6% dell'Emilia Romagna), il 45,5% andrà all'assistenza ospedaliera a fronte dell'attuale 49,7% (valore medio tra il minimo del 44,5% dell'Emilia Romagna e il massimo del 59,0% del Lazio).

In sintesi, quindi: più prevenzione, più assistenza territoriale, maggiore integrazione sociosanitaria con riferimento ai criteri di non autosufficienza e fragilità sociale, un taglio ai ricoveri impropri, la revisione del nomenclatore della specialistica secondo i criteri dell'efficacia e dell'appropriatezza delle prestazioni, e altro ancora.

E per quanto riguarda la farmaceutica?

Proprio di recente l'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali ha trasmesso alle Regioni, come previsto dagli accordi presi al tavolo di monitoraggio sulla spesa sanitaria, le schede relativi

ve alle misure prese nelle singole Regioni per quanto riguarda l'assistenza farmaceutica nel quadro di contenimento della spesa previsto dal DPCM sui LEA. Si tratta di un quadro completo e dettagliato, all'interno del quale sono considerati, Regione per Regione, i ticket introdotti, le esenzioni previste, le iniziative relative alla totale esclusione dalla rimborsabilità di alcuni farmaci previsti dalla CUF e le iniziative su particolari modalità di erogazione agli assistiti, come previsto dalla legge 405/2001. Si tratta di un affresco molto variegato, all'interno del quale si possono rinvenire tutte le scelte che i Governi locali hanno effettuato in materia di copayment, delisting, esenzioni e distribuzione diretta. La nostra analisi ha riscosso un vivo interesse da parte delle Regioni, in quanto riteniamo che iniziative di benchmarking come questa consentano di verificare l'efficacia delle singole politiche, l'unità di intenti e, perché no, attuare eventualmente i correttivi necessari.

Ritiene che il processo di devolution in Sanità stia conducendo ad una differenziazione regionale della qualità dei servizi e dell'assistenza erogata?

Credo che effettivamente un rischio del genere sia presente in questo momento nel nostro Paese e che proprio per questo motivo vadano rafforzati tutti gli elementi che influiscono sulla capacità di controllo complessivo della spesa sanitaria dal momento che l'Italia, come del resto molti altri Paesi europei, si muove verso il federalismo senza però giustamente rinunciare a conservare un sistema sanitario nazionale a totale garanzia dei propri cittadini. Un passo decisivo in questa direzione è stato compiuto con il DPCM del 30/11/2001 che ha definito i LEA e che ha inteso ribadire il fondamento costitu-

CARE

Costi dell'assistenza e risorse economiche

*Direttore Responsabile
Giovanni Luca De Fiore*

*Redazione
Cesare Albanese, Francesco Bartolozzi,
Giancarlo Bausano, Antonio Federici,
Carlo Fudei, Mara Losi*

*Stampa
Arti Grafiche TRIS - Roma*

*Progetto grafico ed impaginazione
Doppiosegno - Roma*

Disegni: SIS/Cutler e SIS/Swift

Registrazione del Tribunale di Roma
n. 00472/99 del 19 ottobre 1999
Periodicità bimestrale.
Finito di stampare dicembre 2002

Il Pensiero Scientifico Editore
Via Bradano 3/c, 00199 Roma
Tel. (06) 862821
Fax (06) 86282250

E-mail: pensiero@pensiero.it
Internet: www.pensiero.it

Abbonamenti 2003
Individuale: euro 30,00
Istituzionale: euro 40,00

L'editore garantisce la massima riservatezza dei dati relativi agli abbonati e la possibilità di richiedere gratuitamente la rettifica o la cancellazione scrivendo a:
Il Pensiero Scientifico Editore
Ufficio Promozione
Via Bradano 3/c, 00199 Roma.
(legge 675/96 tutela dati personali).

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) sono riservati per tutti i Paesi.

La violazione di tali diritti è perseguibile a norma di legge per quanto previsto dal Codice penale.

zionale della tutela della salute di tutti i cittadini. Si tratta di un provvedimento che intende definire i livelli essenziali di assistenza sanitaria e non i livelli *minimi*; si tratta, in altre parole, di identificare quelle prestazioni sanitarie che una società, in rapporto alla condizione sociale e culturale in cui si trova, ritiene siano irrinunciabili per la propria popolazione. Certo, non si tratta di una tavola delle leggi scritta sulla pietra, ma di un elenco che sarà suscettibile di miglioramenti, di integrazioni, in relazione all'evoluzione del progresso scientifico e tecnologico.

Crede che il piano di riordino della spesa ospedaliera proposto dal Ministro Sirchia sia in grado di sanare quegli sprechi e quelle inefficienze dell'assistenza ospedaliera più volte denunciate dall'ASSR?

Dobbiamo considerare che l'assistenza ospedaliera nel nostro Paese ha subito profonde trasformazioni: fino a qualche decennio fa l'ospedale garantiva essenzialmente la presenza costante di personale di assistenza (di qualifi-

cazione molto approssimativa) e la rassicurante presenza di alcuni medici, solitamente qualificati. La dotazione di tecnologie era estremamente limitata (un apparecchio radiologico e qualche macchina per eseguire esami). Oggi, grazie agli enormi progressi della scienza, proprio per le necessità di una medicina sempre più sofisticata e tecnologica, gli ospedali si stanno specializzando su cure intensive e fasi limitate del decorso delle malattie, dove la criticità delle condizioni giustifica l'alto impegno di risorse scientifiche, professionali ed economiche. I professionisti più specializzati e le tecnologie più costose vanno però gestiti al meglio delle loro potenzialità, spostando ad altri livelli ciò che non ha le stesse esigenze. Quindi, i pazienti che possono essere gestiti o con accessi limitati agli ospedali (cure ambulatoriali o giornalieri) o presso strutture non dotate di alte tecnologie e cure intensive (residenze sanitarie, strutture protette, ma anche assistenza domiciliare) devono trovare in tali sedi la risposta ai loro problemi. Naturalmente questo processo deve avvenire contestualmente, non avrebbe senso infatti chiudere i piccoli ospedali senza contemporaneamente attivare sul territorio le strutture adatte a gestire le situazioni che non presentano particolari complessità. Questa impostazione deriva soprattutto dalla constatazione che mantenere una struttura ospedaliera ha costi elevatissimi, che devono essere rapportati all'effettivo vantaggio dell'utilizzo di questa forma di erogazione; ma vi sono anche problemi di competenza, perché concentrare l'esperienza dei professionisti sui casi complessi significa riqualificarli continuamente, e quindi garantire i migliori risultati. Il problema, in realtà, non è economico. Per essere più precisi, il problema non è di spendere meno (economicità), ma di spendere meglio, ovvero, a parità di spesa produrre più salute (efficienza) attraverso percorsi di diagnosi e cura in grado di produrre i migliori risultati (efficacia).

È necessario anche considerare che l'attribuzione delle risorse deve essere coerente con gli effettivi bisogni della popolazione, nelle diverse aree e per i diversi problemi.

Tutto ciò si deve concretizzare anche nella capacità di valutare tempestivamente il bisogno di salute del singolo paziente, di programmare e gestire un'"offerta" differenziata sui singoli e specifici problemi, controllare l'utilizzo e l'accessibilità, ottimizzare i profili di cura, sviluppare al massimo l'integrazione tra i diversi settori, in particolare tra ospedale e territorio.

Per evitare il rischio che il processo di devolution conduca a una differenziazione regionale della qualità dei servizi erogati è indispensabile soppesare tutti gli elementi che influiscono sulla capacità di controllo complessivo della spesa sanitaria.





Per risolvere gli sprechi e le inefficienze dell'assistenza ospedaliera basterebbe – a parità di spesa – produrre più salute attraverso percorsi di diagnosi e cura in grado di produrre i migliori risultati.

L'istituzione di una Commissione Unica sui Dispositivi Medici prevista dalla Finanziaria 2003 è, a suo avviso, un passo importante nel processo di razionalizzazione della spesa sanitaria?

La Commissione Unica sui Dispositivi Medici prevista dalla Legge Finanziaria 2003 si prefigge, in sostanza, il compito di classificare tutti i dispositivi in classi e sottoclassi individuando i relativi prezzi di riferimento per ogni tipo di prodotto presente sul mercato. Attualmente, infatti, ogni prodotto presenta notevoli oscillazioni di prezzo rendendo difficile operare una scelta oculata. Una volta compiuta questa prima, necessaria, valutazione, sarà più agevole controllare le offerte sul mercato e istituire gli opportuni controlli, stabilire i criteri che non saranno ovviamente solo quelli riferiti esclusivamente alla maggiore economicità, ma valuteranno per ogni singolo prodotto il miglior rapporto qualità-prezzo. In tal modo sarà senza dubbio più agevole per le aziende operare le scelte più opportune di razionalizzazione delle spese.

La Finanziaria 2003 prevede anche l'attivazione locale del monitoraggio delle spese mediche, farmaceutiche, specialistiche e ospedaliere. Crede che le Regioni siano preparate in modo uguale ad implementare questo tipo di attività?

In realtà il monitoraggio delle prescrizioni mediche, farmaceutiche, specialistiche ed ospedaliere era già stato previsto dalla Legge Finanziaria dell'anno 2001. Le Regioni sono quindi da tempo impegnate ad adattare i propri sistemi informativi per attuare il monitoraggio. Certamente la situazione non procede alla stessa velocità in tutte le Regioni, alcune sono più avanti in questo processo, altre dovranno necessariamente accelerare le proprie attività, perché altrimenti, e questo è senza dubbio l'elemento di novità, non potranno accedere ai finanziamenti integrativi previsti per l'anno 2003 e 2004.

Qual è il ruolo che l'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali si propone di svolgere nel più generale processo di riqualificazione dell'assistenza promosso dalla Finanziaria 2003 e dal Piano Sanitario 2002-2004?

A questo riguardo è giusto sottolineare come sia la Finanziaria 2003 sia il Piano Sanitario sia lo stesso DPCM sui LEA intendono tutti riqualificare l'assistenza puntando essenzialmente su due concetti chiave: l'appropriatezza delle prestazioni e la riduzione delle liste d'attesa. L'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali è di fatto impegnata su entrambi i fronti, offrendo il proprio contributo per individuare soluzioni utili in entrambi i casi. Da un lato stiamo effettuando un'analisi sistematica delle SDO per offrire elementi di valutazione sull'appropriatezza dei ricoveri, sull'utilizzo del Day Hospital e del Day Surgery secondo gli indici di gravità stabiliti dal metodo del Disease Staging, dall'altro per la riduzione delle liste d'attesa abbiamo istituito un gruppo di lavoro ad hoc che sta operando attivamente con il compito di monitorare, Regione per Regione, i tempi di attesa per le prestazioni specialistiche. In questo modo intendiamo essere di supporto alle Regioni per attuare gli interventi necessari di riqualificazione dell'assistenza sanitaria, adempiendo così al nostro ruolo istituzionale.

Anche le aspettative del paziente possono incidere sui costi della terapia

Kleinmann L, McIntosh E, Ryan M et al
Willingness to pay for complete symptom relief of gastroesophageal reflux disease
 Arch Intern Med 2002; 162: 1361-1366

Circa 10 miliardi di dollari si spendono ogni anno negli Stati Uniti per la cura della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) e, di questi, sono almeno 6 quelli impiegati per l'acquisto di farmaci. La cifra, straordinariamente elevata, rispecchia anche l'elevato costo delle medicine nell'America del Nord, che si stima pari a circa il doppio di quello vigente sul mercato italiano. Pur con le debite proporzioni, si può tranquillamente affermare che anche in Italia i costi diretti per la cura di questo disturbo assai diffuso sono elevatissimi, non solo per la voce rappresentata dalla spesa farmaceutica, ma anche per l'uso probabilmente eccessivo di analisi ed esami endoscopici per pervenire alla diagnosi.

La diffusione del disturbo, ancora non completamente definita in termini epidemiologici, e soprattutto la sua cronicità, ne fanno un problema di Sanità pubblica: le limitazioni, peraltro assai controverse, formulate recentemente dalla CUF con la nota 48 sulla prescrizione dei farmaci antisecretori sono comunque un segnale eloquente della preoccupazione delle autorità sanitarie riguardo al problema.

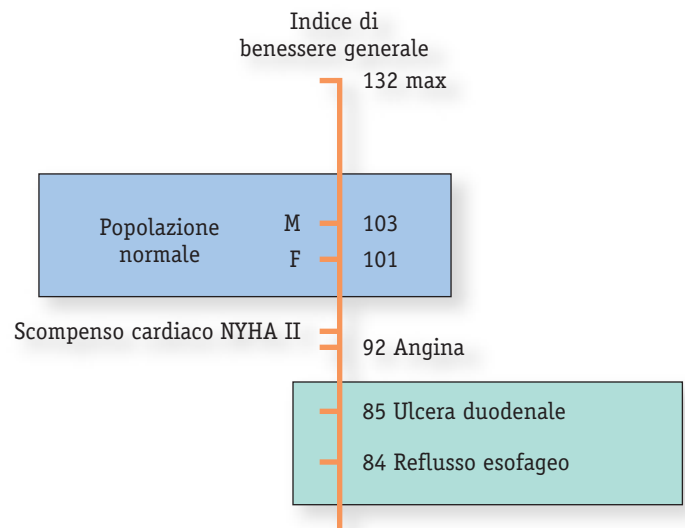
Il trattamento della MRGE, essenzialmente mirato alla risoluzione di una sintomatologia che, come detto, è tipicamente cronica e recidivante, prevede l'impiego degli H₂-antagonisti e degli inibitori della pompa protonica (PPI). I PPI sono universalmente considerati i farmaci più efficaci nella terapia della MRGE, tuttavia il loro costo sensibilmente superiore agli H₂-antagonisti ha suggerito di elaborare una strategia di trattamento (step up treatment) in base alla quale sarebbe preferibile iniziare con il farmaco meno efficace (ma più economico) e quindi, in caso di risposta insoddisfacente, passare ai PPI. Altri esperti ritengono invece pre-

feribile iniziare dal farmaco più potente, sostenendo fra l'altro che l'impiego di medicinali più costosi, ma anche più efficaci, consente in ultima analisi un risparmio di risorse poiché il paziente sarà meno incline a consumare in associazione antiacidi o altri farmaci consimili "da banco" per aumentare l'efficacia del trattamento e si sottoporrà meno spesso a visite mediche di controllo.

La presenza di MRGE è d'altra parte associata a un peggioramento marcato della qualità di vita dei pazienti, inaspettatamente superiore a quello di molte altre malattie fra cui angina pectoris e scompenso cardiaco, e questo spiega l'importanza di ottenere un sollievo sensibile e duraturo della sintomatologia.

Importanti indicazioni, sia per il medico sia per le autorità sanitarie incaricate della sorveglianza dei costi, provengono da uno studio anglosassone che ha valutato la cosiddetta "willingness to pay", cioè la disponibilità del paziente a pagare di tasca propria per curare una determinata malattia, nel caso specifico per ottenere la risoluzione dei sintomi della MRGE. Le informazioni sono state ricavate da un questionario somministrato a 205 pazienti affetti da MRGE di grado lieve-moderato, ai quali veniva sostanzialmente richiesto di indicare quali fossero i principali requisiti di una terapia ottimale e quindi gli obiettivi attesi dalla cura, valutati sulla base del denaro che ognuno era disposto a spendere.

Impatto della malattia sull'indice di benessere generale: confronto fra pazienti affetti da patologie diverse (Dimenas et al, Scand J Gastroenterol; 30: 1046-1052)



È stato così possibile stabilire che i pazienti erano generalmente propensi a un esborso anche significativo (quasi 200 dollari al mese) pur di ottenere un miglioramento sostanziale dei sintomi, in tempi rapidi e senza effetti collaterali. Tuttavia, era l'entità del miglioramento, fra tutte le opzioni, quella più desiderata a testimonianza che la disponibilità di un farmaco potente ed efficace si trova in cima alle attese del malato.

Le informazioni ricavate da questo studio possono essere utili al medico, per poter interagire in maniera ottimale con il paziente al fine di individuare la migliore strategia di trattamento, ma anche agli amministratori della salute, perché le attese e i bisogni del malato sono una guida insostituibile per la pianificazione di decisioni corrette e costo-efficaci. ■ GB

Una banale cistite può diventare un problema di economia sanitaria?

Foxman B

Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economic costs

Am J Med 2002, 113: 5S-13S

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) sono considerate l'infezione batterica più frequente, ma il loro effettivo impatto epidemiologico resta sconosciuto poiché questo tipo di infezione non è tuttora soggetto a denuncia in molti Paesi. Dati di fonte statunitense parlano tuttavia di 7 milioni di visite ambulatoriali l'anno per IVU, cui vanno sommati almeno un altro milione di visite al Pronto Soccorso e circa 100.000 ricoveri.

For profit o not-for-profit? Risultati di una metanalisi condotta sugli ospedali americani

Devereaux PJ, Choi PT, Lacchetti C et al

A systematic review and meta-analysis of studies comparing mortality rates of private for-profit and private not-for-profit hospitals

CMAJ 2002; 166: 1399-1406

Il ruolo del privato nell'erogazione di assistenza ospedaliera è oggetto di dibattito da lungo tempo sia in Italia sia all'estero. Devereaux e collaboratori hanno compiuto un'analisi incentrata su vari aspetti: gli effetti sulla salute, l'appropriatezza e la qualità delle cure, i costi. In questo lavoro presentano un confronto relativo alla mortalità dei pazienti ricoverati in ospedali privati for profit e not-for-profit.

Lo studio consiste in una metanalisi di 14 lavori che hanno analizzato la mortalità (durante la degenza ed entro 30 giorni dalla dimissione) di 36.402.558 pazienti ricoverati dal 1982 al 1995 in 26.399 ospedali. Questi lavori sono stati identificati mediante una ricerca compiuta attraverso 11 database bibliografici dai quali si è ottenuta una prima selezione di 8665 articoli. Sono stati poi considerati solo gli studi condotti secondo criteri di qualità soddisfacenti e che avessero tenuto conto della complessità del case-mix e della gravità dei pazienti ricoverati. Il ri-

sultato ottenuto, anche se con una differenza modesta, mostra il verificarsi di una maggiore mortalità tra i pazienti ricoverati negli ospedali privati for profit (RR: 1,020; IC 95%: 1,003-1,038; p: 0,02). Secondo gli autori, questo si spiega con il fatto che la preoccupazione della ricerca del profitto può determinare limitazioni nelle cure erogate ai pazienti ricoverati: gli ospedali for profit hanno meno dipendenti esperti per ogni letto di degenza (aggiustato per il rischio) ed è dimostrato che la mortalità intraospedaliera è correlata al numero di tali dipendenti. I dati considerati dallo studio si riferiscono ad un lungo periodo di tempo durante il quale il sistema sanitario statunitense è stato sottoposto a cambiamenti anche molto incisivi. Proprio per questo i ricercatori ritengono che i risultati ottenuti siano rapportabili anche alla situazione canadese.

Il problema della trasferibilità di dati di questo genere a sistemi sanitari profondamente diversi, come quello italiano, è di rilevante importanza. In questa prospettiva si possono fare due annotazioni: lo studio propone un approccio essenzialmente quantitativo ad un dibattito che in Italia è svolto troppo spesso in modo prevalentemente ideologico; riflettere, invece, sugli esiti quantitativi di scelte basate su motivazioni economiche (auspicabilmente solide dal punto di vista scientifico) è particolarmente utile. D'altra parte se è ipotizzabile che, a causa delle più recenti scelte nel campo della programmazione sanitaria, le differenze tra il nostro sistema sanitario e quello americano diminuiscano, i risultati di questo studio saranno sempre più trasferibili. ■ AF

IMPLICAZIONI FINANZIARIE DELLE INFEZIONI DELLE VIE URINARIE NEGLI STATI UNITI

IVU nella popolazione generale

- Costi diretti: \$ 659.000.000
- Costi indiretti: \$ 936.000.000
- Totale: \$ 1.600.000.000

IVU ospedaliere

- Costo medio/infezione: \$ 558-593
- Un milione di giornate di degenza extra
- Costo annuale stimato: 424-451 milioni di dollari

L'impatto rilevante sul sistema sanitario deriva essenzialmente dalla straordinaria capacità di recidiva a breve termine di questo tipo di infezione, tanto è vero che quasi la metà di un campione di donne seguite dopo il primo episodio di IVU provocata da germi banali come *Escherichia coli* va incontro ad una nuova infezione e nel 25% dei casi la recidiva si manifesta entro sei mesi, con un significativo peggioramento della qualità di vita dei soggetti interessati. Inoltre, anche se generalmente autolimitate, le IVU possono, specie se non adeguatamente curate, determinare sequele a lungo termine sulla funzione renale: popolazioni a rischio da questo punto di vista sono i bambini, le donne in gravidanza e i diabetici. Una IVU non adeguatamente controllata in gravidanza, per esempio, comporta un rischio elevato di pielonefrite acuta, di parto prematuro con peso ridotto alla nascita e di mortalità fetale, traducendosi così in un ricovero ospedaliero

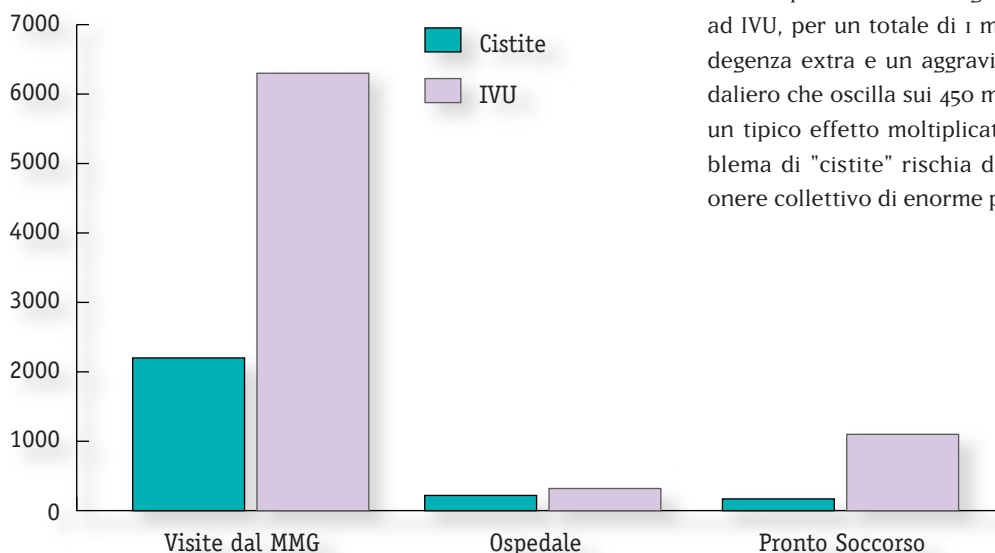
immediato con riflessi considerevoli sulla spesa sanitaria.

Contrariamente a quanto generalmente ritenuto, le implicazioni finanziarie delle IVU sono dunque ragguardevoli, e non solo per l'elevatissima prevalenza di queste infezioni. I costi diretti sono rappresentati tradizionalmente dalle visite mediche, dai ripetuti esami colturali con relativo antibiogramma, dalla prescrizione di antibiotici spesso assai costosi e dalle spese per ricoveri ospedalieri nei casi più gravi. Nel 1995, per esempio, oltre 11 milioni di donne nordamericane hanno avuto bisogno di una terapia antibiotica per IVU, con costi diretti stimati nell'ordine dei 659 milioni di dollari. Nell'ambito dei costi indiretti va rilevato che, benché spesso si tratti di infezioni benigne e di breve durata, è caratteristico delle IVU il produrre una marcata disabilità a breve termine con riflessi non indifferenti sulla produttività. L'elevata tendenza alle recidive contribuisce a moltiplicare gli effetti negativi sul numero totale di giornate lavorative perse.

In prospettiva, desta preoccupazione la mancanza di dati epidemiologici approfonditi, per cui è ipotizzabile una cospicua quota sommersa di infezioni nella comunità che sfuggono al controllo e per le quali vengono abitualmente prescritte terapie antinfettive indiscriminate. Una errata o inutile terapia antibiotica incrementa a sua volta il fenomeno della resistenza batterica con pericolosi riflessi sulle infezioni ospedaliere.

Per esempio negli Stati Uniti oltre 650 mila infezioni ospedaliere sono ogni anno da attribuire ad IVU, per un totale di 1 milione di giornate di degenza extra e un aggravio sul bilancio ospedaliero che oscilla sui 450 milioni di dollari. Con un tipico effetto moltiplicatore, un banale problema di "cistite" rischia di trasformarsi in un onere collettivo di enorme portata. ■ GB

Visite ambulatoriali x 10³ effettuate nel 1997 per cistite e IVU negli Stati Uniti.



Prevenzione farmacologica della cardiopatia ischemica, aspirina e non solo

Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C
Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the US preventive services task force
 Ann Intern Med 2002; 136: 161-172

Berg AO
Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale
 Ann Intern Med 2002; 136: 157-160

Gaspoz JM, Coxson PG, Goldman PA et al
Cost effectiveness of aspirin, clopidogrel, or both for secondary prevention of coronary heart disease
 N Engl J Med 2002; 346: 1800-1806

È ormai ampiamente dimostrato che l'utilizzo dell'acido acetilsalicilico nella prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica comporti un vantaggio significativo in termini di riduzione del rischio di nuovi eventi coronarici in soggetti che hanno già sofferto di manifestazioni cliniche di coronaropatia (infarto miocardico, angina pectoris). Più controverso è invece il reale beneficio che l'acido acetilsalicilico è in grado di apportare nella prevenzione primaria della cardiopatia ischemica. Negli anni passati autorevoli studi sembravano dimostrare che gli effetti collaterali dell'impiego di dosaggi anche decisamente bassi in soggetti sani rendessero il rapporto rischi-benefici svantaggioso, anche e soprattutto rispetto ad una più saggia strategia di riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare, vera e prima arma vincente nel campo della prevenzione.

Per fornire ulteriori ed attuali elementi obiettivi di considerazione ad un gruppo di esperti impegnati nell'"US Preventive Services Task Force" (USPSTF), autorevoli medici del Veterans Administration Medical Center hanno eseguito uno studio di metanalisi di 5 trial sull'utilizzo di acido acetilsalicilico in individui senza cardiopatia ischemica. È risultato che in una popolazione ad alto rischio (maschi di età superiore ai 40 anni, donne in postmenopausa e persone più giovani con fattori di rischio multipli quali

fumo, diabete, ipertensione, ipercolesterolemia) l'acido acetilsalicilico ha determinato complessivamente una riduzione media del 28% di eventi cardiaci; più in dettaglio in 1000 soggetti con un rischio stimato del 5% di eventi cardiaci l'impiego di acido acetilsalicilico sarebbe in grado di prevenire, nei 5 anni successivi alla sua assunzione, da 6 a 20 infarti del miocardio con un rischio di 0-2 stroke emorragici e 2-4 episodi di sanguinamento gastrointestinale maggiore. Gli esperti dell'USPSTF, nel numero di maggio degli *Annals of Internal Medicine*, concludono affermando che se fino a 5 anni fa non si era in possesso di informazioni sufficienti per precise indicazioni sull'utilizzo in prevenzione dell'acido acetilsalicilico in soggetti non cardiopatici, è oggi possibile effettuare una scelta di prevenzione più informata nei soggetti con rischio medio-elevato, tenendo comunque in considerazione che per molti l'entità dei vantaggi è assai prossima a quella del danno secondario e che è prioritario il tentativo di correzione dei rischi cardiovascolari noti. Questa scelta è stata sostanzialmente ripresa anche nel recente aggiornamento delle linee guida sulla prevenzione primaria della malattia cardiovascolare e dell'ictus pubblicate a luglio dall'American Heart Association (*Circulation* 2002; 106: 388-391).

Negli ultimi anni si sono affiancate all'acido acetilsalicilico altre sostanze terapeutiche efficaci nell'inibizione dell'aggregazione piastrinica, e quindi nella riduzione del rischio di eventi ischemici, alcune con probabili minori effetti collaterali, ma tutte con costi superiori, come il dipiridamolo, l'indobufene, la ticlopidina. Queste sostanze hanno trovato un preciso campo di applicazione in alcuni settori e soprattutto nei soggetti con problemi di intolleranza all'acido acetilsalicilico. L'ultimo di questi principi attivi è il clopidogrel, nuova molecola del gruppo delle tienopiridine (lo stesso della ticlopidina), che ha suscitato interesse fra i cardiologi per la sua particolare efficacia in soggetti con infarto miocardico ed in quelli sottoposti a rivascolarizzazione miocardica in trattamenti durati fino ad un anno. Anche per questo farmaco, accanto ad una efficacia in prevenzione dimostrata, esiste il problema di un costo sensibilmente più elevato, che in Italia è valutabile in circa 3 euro per ogni giorno di terapia.

Il *New England Journal of Medicine* ha recentemente pubblicato uno studio di costo-efficacia sul clopidogrel condotto attraverso un modello di simulazione computerizzata su un'ampia coorte di pazienti cardiopatici valutati per 25 anni, ai quali sono stati assegnati 4 possibili schemi di terapia: acido acetilsalicilico per tutti i pazienti, acido acetilsalicilico solo per gli idonei e clopidogrel per i non idonei, clopidogrel per tutti, combinazione di acido acetilsalicilico per gli idonei più clopidogrel per tutti. Il trattamento del primo gruppo ha comportato un costo di 11.000 dollari per QALY (quality-adjusted life year) guadagnato, l'impiego di clopidogrel per il 5% dei pazienti non idonei all'acido acetilsalicilico del secondo gruppo ha invece determinato un costo di 31.000 dollari per QALY guadagnato; le ultime 2 opzioni hanno mostrato un rapporto di costo-efficacia decisamente più sfavorevole.

Se è quindi sicuramente raccomandabile l'incremento della prescrizione dell'acido acetilsalicilico nella prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica, parametri di costo-efficacia inducono a considerare poco vantaggioso l'uso di clopidogrel, tranne nei soggetti che presentano intolleranza, per cui non possono assumere acido acetilsalicilico. ■ CA



Diabete di tipo 2 in Inghilterra: analisi dei costi

A Gray, P Clarke, A Farmer et al

Implementing intensive control of blood glucose concentration and blood pressure in type 2 diabetes in England: cost analysis (UKPDS 63)

BMJ 2002; 325: 860-866

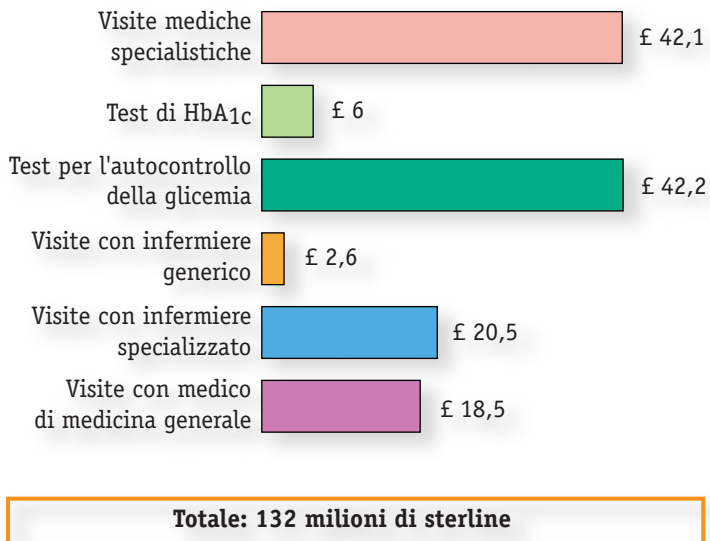
L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'aumento dei costi di un programma di miglioramento del controllo glicemico e della pressione arteriosa per tutti i pazienti inglesi affetti da diabete di tipo 2, effettuato su un campione di pazienti ambulatoriali e ricoverati (5102 pazienti neodiagnosticati, privi di complicanze gravi) in un periodo compreso tra il 1977 e il 1991.

I costi erano relativi a: autodeterminazione della glicemia, visite dietologiche, prestazioni infermieristiche specializzate, visite del medico di base, costi di degenza ospedaliera, farmaci, costi ambulatoriali e ospedalieri del trattamento delle complicanze insorte durante lo studio.

Questa indagine ha stabilito che un'azione diretta ad ottenere uno stretto controllo della glicemia, intesa come il mantenimento di valori di glicemia a digiuno inferiori a 6 mmol/l, è economicamente efficace nell'aumentare la durata di malattia priva di complicanze, nei pazienti con diabete di tipo 2, al costo di 1200 sterline (1900 euro) per ogni anno privo di complicanze. Similmente, un miglior controllo della pressione arteriosa (inteso come valori di pressione arteriosa inferiori a 150/85 mmHg) nei pazienti ipertesi con diabete tipo 2 ha un rapporto costo-beneficio pari a 720 sterline (970 euro) per anno di vita guadagnato.

Questi rapporti di costo-efficacia sono favorevolmente paragonabili con altri di precedenti interventi pubblici sulla salute; l'intensificazione di questi programmi di controllo, al posto di altri interventi economicamente meno efficaci, sembra aumentare i benefici sanitari generali.

Infatti, estendendo gli aumenti di spesa calcolati nello studio a tutti i pazienti diabetici di tipo 2 in Inghilterra, si ricava una stima di spesa annua di 132 milioni di sterline per anno,



Stima dei costi aggiuntivi in milioni di sterline nel trattamento del diabete in seguito all'adozione in Inghilterra di politiche per il controllo intensivo del glucosio nel sangue e per la misurazione della pressione arteriosa.

con un'addizionale di 73 milioni di sterline per la terapia.

La conseguenza di un miglior controllo di glicemia e pressione arteriosa ridurrebbe le spese di ricovero dovute a complicanze di circa 104 milioni di sterline all'anno; pertanto l'incremento netto di spesa è valutabile intorno a 100 milioni di sterline all'anno, cifra inferiore all'1% dell'aumento di spesa annuale prevista dal bilancio sanitario nazionale per gli anni 2000-2005.

In conclusione, un'azione di miglioramento del controllo glicemico e pressorio nei diabetici di tipo 2 è efficace nel ridurre l'incidenza di complicanze della malattia e rappresenta inoltre una frazione modesta dei piani di spesa previsti dal sistema sanitario nazionale.

Anna Simonetta Gelli

Divisione Medicina San Filippo Neri, Roma

Prevenzione e ipercolesterolemia: costo-efficacia degli screening

Marks D, Wonderling D, Thorogood M et al
Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolaemia
 Brit Med J 2002; 324: 1303-1306

Nell'ampio panorama delle dislipidemie l'ipercolesterolemia familiare rappresenta una delle forme più frequenti ed interessanti, poiché comporta una situazione ad elevato rischio cardiovascolare. Molti studi hanno rilevato l'efficacia del trattamento con gli inibitori dell'HMG-CoA reduttase, le statine, nel prevenire o ritardare l'insorgenza delle manifestazioni della cardiopatia ischemica. In questo senso la prevenzione è oggi sempre più indirizzata all'attuazione di programmi di screening su ampia scala, i cui costi, particolarmente elevati, rendono ormai indispensabile un'attenta definizione del campione di popolazione a cui rivolgersi. La ricerca sempre più mirata di gruppi di individui su cui effettuare corretti programmi di screening costituisce quindi una delle sfide più interessanti.

Nel Regno Unito il numero stimato di soggetti con ipercolesterolemia familiare, per la maggior parte non identificati, è di circa 110.000 e oltre la metà di questi, senza una diagnosi e una terapia specifica, andrà incontro a sintomi di cardiopatia ischemica che si manifesteranno presumibilmente negli uomini attorno ai 50 anni e nelle donne attorno ai 60. Anche se un trattamento ef-

ficace è in grado di ridurre la mortalità cardiaca complessiva e coronarica non esistono attualmente nel Regno Unito programmi di prevenzione validati.

Partendo da queste premesse, Marks e collaboratori hanno cercato di definire il rapporto di costo-efficacia di differenti programmi di screening e trattamento dell'ipercolesterolemia familiare. Le diverse strategie prese in esame sono state: 1) screening della popolazione generale, 2) screening occasionale dei pazienti che accedevano alle cure primarie per motivi non correlati alla dislipidemia, 3) screening occasionale dei soggetti ricoverati in ospedale con diagnosi di infarto miocardico, 4) screening sistematico dei parenti di primo grado di soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare. Quest'ultima è risultata la strategia con il migliore rapporto di costo-efficacia: 3097 sterline, ovvero circa 5066 euro, per anno di vita guadagnato ed un caso identificato ogni 2,6 soggetti sottoposti a screening, ad un costo di 133 sterline (210,73 euro). Lo screening della popolazione generale è sicuramente quello meno costo-efficace, poiché per anno di vita guadagnato è prevista una spesa di 13.029 sterline (20.644 euro), con 1.365 soggetti da analizzare per identificare un caso ed un costo di 9.754 sterline (15.440 euro) per caso rilevato. In entrambe le strategie è risultato maggiormente costo-efficace lo screening dei soggetti più giovani e delle donne ed il guadagno in anni di vita è stato più alto quanto più precoce l'inizio della terapia (7 anni negli uomini e 9,1 nelle donne, se la terapia è stata iniziata tra 16 e 24 anni di età versus 0,3 e 3,4 anni rispettivamente per un trattamento intrapreso tra 45 e 54 anni di età). ■ CA

Risparmiare implementando le linee guida

Barazzoni F, Grilli R, Amicosante AMV et al
Impact of end user involvement in implementing guidelines on routine preoperative tests
 Int J Qual Health Care 2002; 14: 321-327

Nel corso degli ultimi anni è apparsa in letteratura una serie di articoli che ha evidenziato l'elevata, e spesso ingiustificata, variabilità della pratica clinica. Si è anche accertato che in buona misura questa variabilità deriva dalla incapacità/impossibilità del medico a gestire il sovraccarico di informazioni determinato dall'inarrestabile progresso delle conoscenze. Si è perciò diffusa la consapevolezza della necessità di un metodo di sintesi delle informazioni che accompagni il medico nel percorso diagnostico e terapeutico. La medicina basata sulle prove identifica nelle linee guida, prodotte secondo regole ben definite, lo strumento più indicato per diffondere una pratica efficace e appropriata, diretta a una maggiore efficienza nell'uso delle risorse. Una serie di progetti, anche in ambito nazionale, è stata realizzata o è in corso per diffondere le linee guida in ambito clinico, tuttavia un attento monitoraggio è necessario allo scopo di verificare l'impatto che effettivamente determinano nella pratica quotidiana. È noto infatti che l'effetto delle linee guida sulla pratica clinica è strettamente legato all'adozione di appropriate strategie di implementazione, che devono tenere conto delle caratteristiche culturali, amministrative e organizzative del contesto nel quale vogliono essere impiegate. Fabrizio Barazzoni, membro del gruppo Cochrane svizzero, insieme ad alcuni autorevoli co-autori svizzeri e italiani ha pubblicato sull'*International Journal for Quality in Health Care* uno studio osservazionale che rappresenta un buon esempio di come l'impatto di una linea guida vada analizzato. Lo studio, effettuato in sei ospedali del Canton Ticino, si proponeva di verificare l'impatto del coinvolgimento volontario di alcune figure professionali sanitarie (medici, infermieri, amministratori) attraverso incontri locali organizzati da gruppi di lavoro sull'effettiva implementazione di raccomandazioni riguardanti l'uso appropriato dei test diagnostici

preoperatori in chirurgia di elezione. Le raccomandazioni sono state adottate ufficialmente nel marzo 1998, dunque gli autori hanno confrontato sei intervalli temporali sovrapponibili, tre precedenti la fase di implementazione, uno contemporaneo ad essa e due successivi. Appropriate metodologie sono state impiegate per analizzare la probabilità dei singoli pazienti di essere sottoposti a un dato esame preoperatorio e la valutazione è stata mirata alle variazioni per ospedale. Dopo un'attenta selezione dei dati disponibili, 17.273 pazienti sono stati analizzati allo scopo di valutare il tasso di utilizzo degli esami preoperatori nei diversi intervalli di tempo. I risultati, espressi in termini di probabilità del paziente (odds ratio, CI 95%) di essere sottoposto a un dato esame prima dell'intervento chirurgico, sono riportati con dovizia di particolari nell'articolo originale e riassunti in tre tabelle che forniscono i dati globali, per fascia d'età e classe ASA (American Society of Anesthesiologists) e per dimensioni dell'ospedale. In sintesi, l'adozione delle raccomandazioni si associa con una riduzione dell'81% (OR = 0,19; 95% CI 0,15-0,23) per i test della coagulazione, 73% (OR = 0,27; 95% CI 0,23-0,33) per la glicemia, 62% (OR = 0,38; 95% CI 0,33-0,44) per l'azotemia, 57% (OR = 0,43; 95% CI 0,36-0,51) per la radiografia del torace, 49% (OR = 0,51; 95% CI 0,44-0,60) per la creatininemia, e 43% (OR = 0,57; 95% CI 0,48-0,69) per l'ECG. Ovviamente, a tali risultati consegue una notevole riduzione dei costi, con una media per ricovero di circa 20 euro. Lo studio, che riprende e completa una valutazione pubblicata nel 1999 su *Epidemiologia e Prevenzione* dallo stesso gruppo, conferma il ruolo fondamentale di un'accurata strategia di implementazione per ottenere un'adeguata diffusione di raccomandazioni cliniche. Pur con i limiti del disegno osservazionale, la pubblicazione di Barazzoni e collaboratori suggerisce che le tradizionali barriere alla diffusione di raccomandazioni cliniche basate sulle prove possono essere superate con una metodologia semplice e riproducibile, che tenga nella dovuta considerazione le caratteristiche ambientali locali.

Emilio Romanini

Gruppo di Lavoro Ortopedia Basata sulle Prove di Efficacia

Il “peso” economico dell’obesità

Wang G, Zheng Z, Heath G et al

Economic burden of cardiovascular disease associated with excess body weight in US adults

Am J Prev Med 2002; 23: 1-6

Le cattive abitudini alimentari e la riduzione dell’attività fisica hanno reso il problema dell’obesità e dell’eccedenza ponderale sempre più diffuso nel mondo occidentale, con un impatto assai grave sullo stato di salute generale della popolazione. Negli Stati Uniti l’elevato numero di soggetti in eccesso di peso ha reso urgente e necessario lo sviluppo di piani di prevenzione su larga scala da parte degli organismi governativi.

La ricaduta economica dell’eccedenza ponderale sulla salute della popolazione è elevata e comporta costi sanitari molto alti, sebbene forse ancora non esattamente quantificati. Diverse patologie si associano con particolare frequenza all’eccesso di peso: tra queste le malattie cardiovascolari, che sono fra le condizioni morbose oggi più diffuse nel mondo occidentale. Il Centro Nazionale per la Prevenzione delle Malattie Croniche e Promozione della

Salute di Atlanta in Georgia (USA) ha recentemente cercato di effettuare un calcolo del costo sanitario delle malattie cardiovascolari associate all’eccedenza ponderale. L’analisi è stata condotta su un campione di 9872 adulti (età superiore ai 25 anni, sono state escluse le donne in gravidanza), incrociando i dati provenienti dal National Health Interview Survey del 1995 e dal Medical Expenditure Panel Survey del 1996. La prevalenza di malattie cardiovascolari in soggetti normopeso (Body Mass Index – BMI: 18,5-25), in eccedenza ponderale (BMI: 25-30) e obesi (BMI: >30) è risultata rispettivamente del 20%, 28% e 39%. Più di metà dei soggetti del campione esaminato (54,6%) presentava comunque un eccesso di peso, più frequente negli uomini che nelle donne (62% vs 48%). Sono stati riscontrati 12,95 milioni di casi di malattia cardiovascolare tra i soggetti sovrappeso (più del 25% dei quali è risultato direttamente correlato al sovrappeso) e 9,3 milioni di casi fra gli obesi (più del 45% direttamente correlato all’obesità). I costi sanitari sostenuti per i soggetti affetti da malattie cardiovascolari risultavano più che doppi rispetto a quelli sostenuti per i soggetti sani sia tra i soggetti in sovrappeso sia tra gli obesi. I risultati dell’analisi riportano inoltre che nel 1996 la spesa totale per le malattie cardiovascolari associate con l’eccedenza ponderale e con l’obesità è stata rispettivamente di 7,70 e 14,47 miliardi di dollari (per un totale complessivo di 22,17 miliardi di dollari) con una proiezione per il 2001 di un totale di 31 miliardi di dollari, pari al 17% del totale dei costi medici per il trattamento della patologia cardiovascolare. L’enorme impatto di spesa che l’associazione di queste due condizioni comporta dimostra la necessità di un urgente programma di prevenzione dell’eccedenza ponderale negli Stati Uniti; anche nel nostro Paese, che sempre più vi somiglia nelle sue caratteristiche epidemiologiche, l’attenzione al problema dovrebbe aumentare per una più corretta ed incisiva salvaguardia della salute pubblica. ■ CA



DIABETE

EPIDEMIOLOGIA ED IMPATTO ECONOMICO

Introduzione e classificazione

Il termine diabete mellito descrive un disordine metabolico ad eziologia multipla caratterizzato da iperglicemia cronica con alterazioni del metabolismo dei carboidrati, dei grassi e delle proteine causato da difetti della secrezione insulinica o dell'azione insulinica o di entrambe.

Nel linguaggio comune si distinguono due forme principali di diabete mellito, chiamate rispettivamente diabete di tipo 1 (T1DM) o insulinodipendente e diabete dell'adulto con insulinoresistenza o di tipo 2 (T2DM).

Il diabete di tipo 1 è autoimmune su base genetica e colpisce i soggetti in età infantile e adolescenziale e i giovani fino ai 35 anni circa. Viene determinato dalla distruzione delle betacellule del pancreas da parte di autoanticorpi (ICA, anti-GAD 65, IAA, IA-2, GM2-1, autoanticorpi antiganglioside, autoanticorpi anticarbosipeptidasi H, alcune citochine), distruzione che provoca un deficit assoluto di insulina, facendo sì che questo tipo di diabete debba essere trattato con terapia insulinica e non con antidiabetici orali.

Il diabete di tipo 2 colpisce invece soggetti di età superiore ai 35 anni (con punte tra i 50 e i 60 anni) e alla sua origine vi è un fenomeno chiamato insulinoresistenza, condizione in cui è compromessa la capacità dell'insulina di stimolare l'uptake e l'utilizzazione del glucosio a livello di fegato, muscolo scheletrico e tessuto adiposo e di sopprimere l'output epatico di glucosio. Può essere presente da molto tempo prima che il paziente o il medico ne notino i segni, in quanto l'iperglicemia e i sintomi corrispondenti progrediscono lentamente. Questa forma di diabete non è insulinodipendente e si giova degli ipoglicemizzanti orali.

Tra la popolazione giovane è in aumento, probabilmente a causa del cambiamento delle abitudini alimentari e dello stile di vita sempre più sedentario, un altro tipo di diabete, il MODY (maturity onset diabetes of the young), un diabete di tipo 2 a insorgenza precoce.

Vi sono poi forme di diabete secondario a ma-

lattie pancreatiche (pancreatite, tumori, etc) ed extra pancreatiche o derivate dall'assunzione protratta di farmaci ed ormoni iperglicemizzanti (per esempio, cortisolo).

Una posizione a parte occupa il diabete gestazionale che insorge durante la gravidanza ed è potenzialmente responsabile di gravi complicanze a carico del feto e della madre.

L'iperglicemia cronica è molto dannosa per l'organismo e col tempo determina complicanze gravi in vari organi come gli occhi, i reni, i nervi e i vasi sanguigni.

La frequenza di infarto cardiaco e cerebrale, l'insufficienza renale, la retinopatia, l'ipertensione arteriosa e la cecità si presentano con maggiore frequenza nei diabetici rispetto alle altre persone.

Per tale motivo è importante che paziente e diabetologo ottengano sempre un buon controllo della glicemia, sia con un adeguato trattamento terapeutico effettuato anche con più somministrazioni di insulina sia con un costante autocontrollo domiciliare che permetta di poter fare delle variazioni terapeutiche nella giornata e di poter intervenire tempestivamente in caso di crisi ipoglicemica o iperglicemica.

Epidemiologia

Il diabete è la più diffusa e la più importante malattia metabolica presente in Italia e nel mondo occidentale; si calcola che il numero dei diabetici in Italia sia di circa 3 milioni ai quali si devono aggiungere almeno altri 2 milioni di casi non ancora diagnosticati. A fronte di una prevalenza di 3-5% di casi noti, circa il 50% dei casi di diabete mellito risulta infatti non ancora diagnosticato. Ogni anno si verificano circa 200.000 nuovi casi di cui circa 15.000 di tipo 1 e 185.000 di tipo 2.

L'incidenza del diabete mellito di tipo 1 presenta una notevole difformità legata a fattori razziali o geografici, con valori che oscillano per l'Europa tra 30 casi/100.000 persone/anno in Finlandia e 5-6 casi/100.000 persone/anno in Grecia. In Italia i dati di incidenza relativi al

Quando fare diagnosi di diabete mellito?

La diagnosi del diabete ed il controllo dell'efficacia della terapia si basano sul controllo della glicemia e della glicosuria.

L'Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus ha definito recentemente negli Stati Uniti i valori soglia della glicemia, in base ai quali si pone diagnosi di diabete:

- quando il paziente presenta sintomi caratteristici (poliuria, astenia, perdita di peso, aumento della sete) ed una glicemia, eseguita in qualunque momento della giornata, anche lontano dai pasti, superiore o uguale a 200 mg/dl;
- quando la glicemia a digiuno su plasma è per almeno due volte maggiore o uguale a 126 mg/dl;
- quando il valore a due ore della glicemia da carico è uguale o superiore a 200 mg/dl (la prova da carico va effettuata secondo le regole OMS, con ingestione di 75 g di glucosio disciolti in acqua).

Lo stesso Comitato ha individuato un gruppo di soggetti nei quali i valori glicemici, pur non essendo corrispondenti a quelli del diabetico, non risultano normali. In questi casi si parla di intolleranza al glucosio secondo i seguenti parametri:

- il valore a due ore della glicemia da carico inferiore a 140 mg/dl indica normale tolleranza al glucosio;
- il valore a due ore della glicemia da carico compreso tra 140 e 200 mg/dl indica intolleranza glucidica;
- il valore a due ore della glicemia da carico superiore a 200

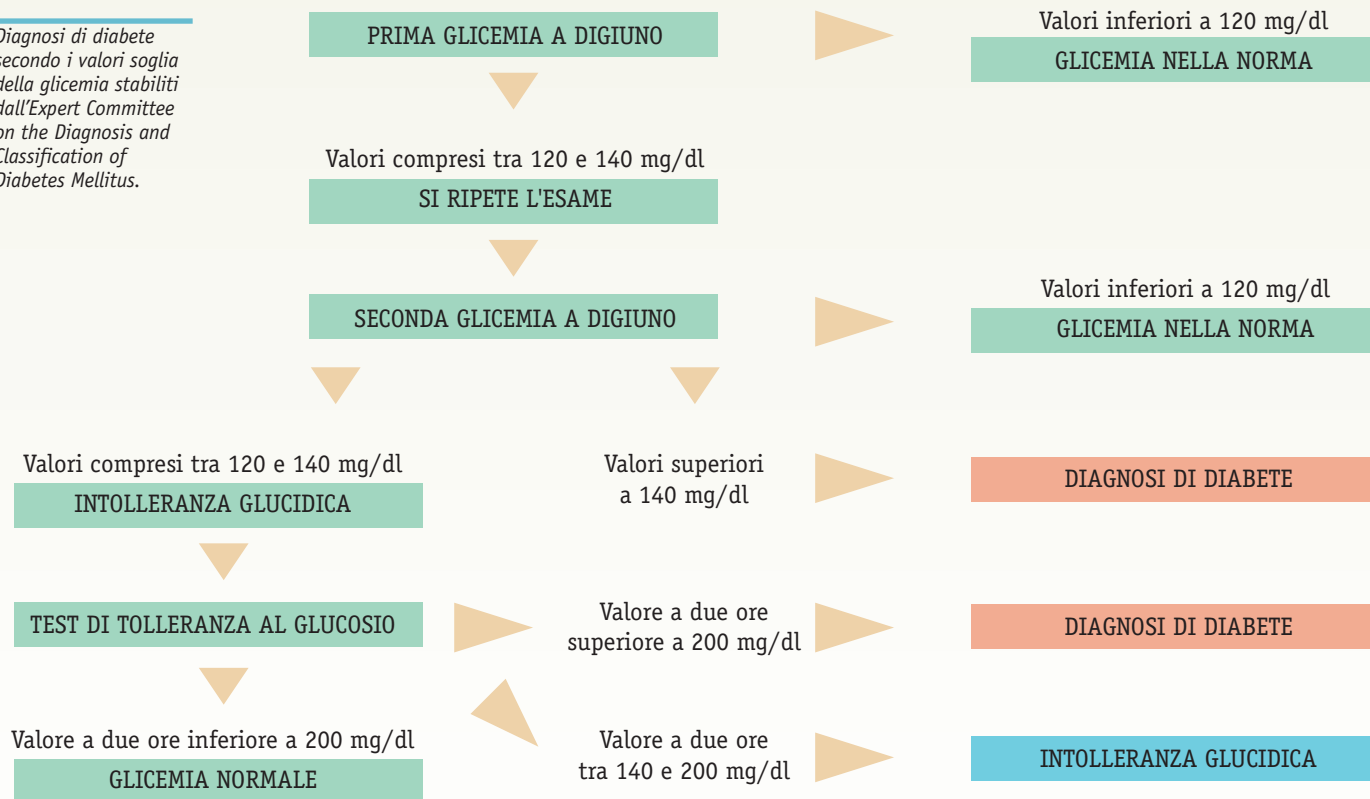
mg/dl consente di effettuare una diagnosi provvisoria di diabete (da confermarsi con un secondo test).

Data la facilità di eseguire una glicemia a digiuno su plasma sia nei laboratori sia in autocontrollo (glicometro), si consiglia, secondo quanto è stato ribadito dall'Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, di effettuarla come screening ad ogni soggetto sopra i 45 anni di età e di ripeterla, se normale, ogni tre anni.

Se invece sussistono importanti fattori di rischio, l'analisi della glicemia deve essere seguita sicuramente prima dei 45 anni di età e in ogni caso con una maggiore frequenza. Tali fattori di rischio sono:

- obesità (indice di massa corporea uguale o superiore a 27);
- parentela di primo grado con un paziente diabetico;
- membro di una popolazione ad alto rischio (caucasici, americani asiatici ed ispanici);
- donne con pregressa diagnosi di diabete gestazionale (GDM) o che hanno partorito un neonato di peso uguale o maggiore di 4,1 kg;
- ipertensione arteriosa essenziale (uguale o maggiore a 140/90);
- dislipidemia (colesterolo HDL uguale o inferiore a 35 mg/dl e/o trigliceridi uguali o superiori a 250 mg/dl);
- persone che in precedenti test hanno mostrato intolleranza glucidica o iperglicemia a digiuno.

Diagnosi di diabete secondo i valori soglia della glicemia stabiliti dall'Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.



diabete di tipo 1 mostrano una discreta omogeneità in tutto il territorio variando da 4,7 a 10,1 casi/100.000 persone/anno a eccezione della Sardegna dove l'incidenza è di circa 35 casi su 100.000 abitanti/anno.

Il diabete di tipo 2 presenta nei Paesi occidentali una prevalenza che oscilla intorno al 5% (5% in Europa e 7% in USA) ed una incidenza di 23 nuovi casi per 10.000 all'anno. Tale incidenza aumenta se si prendono in considerazione le fasce di età più avanzata: 58,5 nuovi casi/1000 persone/anno per il gruppo di età 55-64 anni e 48,6 nuovi casi su 1000 persone per il gruppo di età superiore ai 65 anni.

Dai dati presenti nella letteratura mondiale emerge che il numero totale dei pazienti diabetici è di circa 140 milioni destinati a raddoppiare nel 2010 se non si modificherà la tendenza di crescita riscontrata in questi anni. La patologia risulta infatti in aumento non solo nei Paesi ricchi, ma anche in quelli poveri, in particolare in Asia e in America Latina, a causa del cambiamento nello stile di vita.

Da sottolineare è anche un dato rilevato dall'Istat e cioè che circa il 25% dei diabetici, pur essendo a conoscenza della propria condizione, dichiara di non seguire le indicazioni terapeutiche, collocando questa patologia tra quelle che hanno le più alte percentuali (relativa-

tivamente alle altre malattie cronico-degenerative) di mancata adesione – dichiarata – ai trattamenti.

Impatto economico generale e prospettive future

L'impatto sociale della malattia diabetica è di tale entità e il numero di pazienti così elevato che in numerosi Stati del mondo la spesa sanitaria per questa malattia ha raggiunto il 10% della spesa sanitaria globale.

Negli Stati Uniti i costi sono saliti dai 2,6 miliardi di dollari del 1969 ai 98,2 miliardi del 1997, con un picco di 137,7 miliardi di dollari nel 1995. Per quanto concerne l'Europa, lo studio più importante è il Code-2 (Costs of Diabetes in Europe – type 2) nato con lo scopo di stimare in otto nazioni europee (Belgio, Francia, Germania, Gran Bretagna, Italia, Olanda, Spagna, Svezia) i costi della gestione di pazienti con diabete di tipo 2. Si tratta di uno studio condotto nel corso del 1999 basato sulla prevalenza, di tipo osservazionale, a selezione prospettica, con dati raccolti retrospettivamente in riferimento al 1998, dal quale è emerso chiaramente che il diabete richiede cospicue risorse per il suo trattamento, soprattutto quando è causa di

LO SPORT NEI DIABETICI

In generale, l'attività fisica è di fondamentale importanza per favorire il calo ponderale e il dispendio energetico, contribuendo quindi ad abbassare il livello della glicemia. Inoltre, l'esercizio fisico contribuisce a tenere sotto controllo la pressione arteriosa e ad aumentare il colesterolo HDL (fattore protettivo cardiovascolare) e a diminuire il colesterolo LDL (fattore di rischio cardiovascolare). Per questo è consigliabile per tutti i diabetici una passeggiata di circa un'ora al giorno in pianura a passo svelto oppure in bicicletta.

Attività consigliate

- Ginnastica e atletica
- Nuoto
- Baseball, calcio
- Canottaggio
- Ciclismo
- Pallacanestro, pallanuoto, pallavolo
- Tennis
- Vela

Attività sconsigliate

- Sport di combattimento (lotta, pugilato, judo, karate, football americano)
- Sport solitari (alpinismo, paracadutismo, trekking, immersioni suacquee, sci alpinismo, volo a vela e a motore, sollevamento pesi)
- Sport pericolosi (automobilismo, motonautica, motociclismo)



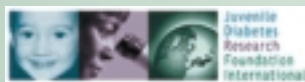
Un'associazione per la ricerca sul diabete giovanile

Il diabete giovanile di tipo 1 è in continuo aumento. Solamente in Italia si parla di 3000 nuovi casi l'anno.

Le cause di tale patologia non sono ancora del tutto note: la ricerca punta ad individuarle in un disordine di tipo auto-immune cronico a causa del quale il sistema autoimmunitario dell'organismo – su base genetica – attacca e alla fine distrugge le isole di cellule pancreatiche deputate alla produzione di insulina.

Proprio al fine di sostenere la ricerca scientifica attraverso la raccolta di fondi è nata nel 1970 negli Stati Uniti la Juvenile Diabetes Research Foundation International (JDRF) fondata da un gruppo di genitori di giovani diabetici. Tale fondazione, completamente privata e senza scopo di lucro, si è rapidamente diffusa negli Stati Uniti sino a costituire ben 112 capitoli nelle principali città e poi nel mondo fondando associazioni affiliate in 12 Paesi fra cui, nel 1992, l'Italia. La JDRF è una delle maggiori fondazioni al mondo basate sulla charity e, dalla sua nascita, ha devoluto alla ricerca scientifica oltre 450 milioni di euro (www.jdrf.org).

La JDRF organizza eventi e manifestazioni, convegni e seminari, con la partecipazione dei migliori specialisti endocrinologi, diabetologi e delle patologie correlate al diabete e delle maggiori case farmaceutiche operanti nel settore per far opera di divulgazione scientifica sulle principali scoperte e progressi nel campo della cura del diabete.



La JDRF Italia ha sede a Roma, in Viale Regina Margherita 42, tel/fax 06/85300558, e-mail jdf.italia@tin.it

complicanze a lungo termine, quali le malattie cardiovascolari e renali.

Il ramo italiano dello studio è stato condotto su un campione di 1263 pazienti, curati sia da medici di medicina generale sia da specialisti dei Centri di diabetologia, e ha permesso di calcolare che il paziente diabetico assorbe mediamente risorse sanitarie per 3100 euro annui. Dallo studio è risultato che più della metà (59,8%) delle risorse impiegate nel trattamento del diabete di tipo 2 serve a coprire il costo dei ricoveri ospedalieri; la parte restante è impiegata per l'assistenza ambulatoriale (18,5%) e per le terapie farmacologiche (21,7%). Solo una piccola parte (7,6%) dei costi ambulatoriali si è dimostrata connessa alle visite diabetologiche, e quindi a una risorsa strettamente legata al trattamento della patologia; la metà (50,7%) di questi costi è invece risultata collegata con altre spese specialistiche, in gran parte dovute alle

complicanze. Anche per quanto concerne i farmaci, il costo degli antidiabetici orali è risultato inferiore a un decimo (9,8%) del totale (così come quello per l'insulina: 9,5%), mentre quello per i farmaci cardiovascolari, la cui assunzione è propriamente legata a uno specifico tipo di complicanze diabetiche, ammonta a più di un terzo (34,1%) del costo totale.

Il valore complessivo delle risorse per la cura delle complicanze supera largamente quello delle risorse per il trattamento del diabete. I costi medi annui del paziente diabetico, rispettivamente senza complicanze (1100 euro circa), con un solo tipo di complicanze (macrovascolari: 3120 euro; microvascolari: 4100 euro) e con tutti e due i tipi di complicanze (5650 euro) sono risultati chiaramente in funzione delle complicanze stesse.

I dati relativi ai costi indiretti, effettuati calcolando sia i costi derivanti dalle assenze dal lavoro compiute dai pazienti sia quelli legati ai prepensionamenti degli stessi, hanno mostrato un impatto relativamente limitato (4,5% del totale), ma comunque non trascurabile di questa patologia, probabilmente perché la popolazione diabetica in gran parte anziana risultava già fuori dal processo produttivo al momento dello studio.

Dalle cifre riportate si desume come sia quanto mai importante sostenere una campagna di prevenzione sempre più capillare per limitare la crescita della malattia: da studi effettuati risulta che interventi minimi sulle abitudini di vita, quali l'attività fisica, seguire una dieta equilibrata, controllare periodicamente la pressione e il valore glicemico, sono in grado di ritardare per almeno tre anni la comparsa del diabete di tipo 2 nel 58% dei soggetti a rischio di sviluppare il diabete.

In questo senso il medico di medicina generale deve svolgere un ruolo fondamentale per consentire di scoprire i primi segni della malattia o individuare in anticipo le componenti familiari ed ereditarie. Dal momento che, come per molte malattie croniche, l'unica cura efficace che permetta di evitare le complicanze è legata all'aderenza alla terapia nel lungo periodo, il diabetologo deve cercare di promuovere un'alleanza terapeutica con il paziente, non solo garantendo il miglior controllo metabolico possibile per ogni paziente, ma anche attivando tut-

te le strategie che facilitino il percorso di accettazione attiva della malattia. L'autocontrollo della glicemia, fondamentale per attuare uno schema di terapia studiata ad hoc per ogni singolo paziente, è sicuramente uno strumento da incentivare ulteriormente in Italia dove il consumo pro capite del glicometro risulta inferiore del 25-29% rispetto a quello medio europeo.

È importante sottolineare anche che gli studi di intervento più importanti (DCCT per il diabete di tipo 1 e lo UKPDS per il diabete tipo 2) che hanno preso in considerazione per un periodo di oltre 10 anni l'effetto della terapia intensiva sull'insorgenza e sull'evoluzione delle complicanze hanno dimostrato che i maggiori costi a breve termine determinati dai regimi terapeutici intensificati, sia per il controllo della glicemia sia dell'ipertensione arteriosa, hanno determinato un abbattimento dei costi nel medio e lungo termine per la gestione della popolazione trattata in relazione alla riduzione delle complicanze croniche della malattia.

La ricerca scientifica, dal canto suo, sta aprendo nuove e importanti prospettive per la messa a punto di strategie terapeutiche alternative, in particolare sviluppando la sperimentazione di trapianti di isole pancreatiche e la miniaturizzazione di un pancreas artificiale impiantabile che potrebbero aiutare i diabetici di tipo 1.

Il trapianto delle "insule di Langerhans" produttrici dell'insulina è ritenuto molto promettente e consiste nell'incanalamento percutaneo transepatico di un ramo della vena porta e nella successiva iniezione delle insule che si annidano nel parenchima epatico con rapida ripresa della funzione insulino-segretoria.

I dati del Registro Internazionale riportano una funzione accettabile delle insule trapiantate nel fegato ad un anno soltanto nel 35% dei casi, con una condizione di insulino-indipendenza solo nell'8% dei casi. Nonostante la percentuale di insulino-dipendenza sia più bassa di quella che si ottiene con il trapianto di pancreas, 1/3 dei trapiantati ha migliorato il proprio controllo glicemico. Il trapianto di insule in persone in cui il pancreas sia stato rimosso per alleviare dolori di una pancreatite può arrivare ad ottenere fino al 75% di successo.

Anna Simonetta Gelli

Divisione Medicina San Filippo Neri, Roma

BIBLIOGRAFIA

- American Diabetes Association
Economic consequences of diabetes mellitus in the United States in 1997
Diabetes Care 1998; 21: 296-309
- American Diabetes Association
Report of the expert committee on the diagnosis and classification of the diabetes mellitus
Diabetes Care 2001; 24 (Suppl 1): S1-S20
- American Diabetes Association
Nutrition recommendation and principles for people with diabetes mellitus
Diabetes Care 2001; 24 (Suppl 1): S44-S47
- Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia
Raccomandazioni sull'uso dell'autocontrollo domiciliare della glicemia
URL: www.aemmedi.it
- Eisenbarth GS
Genetic counseling for type 1 diabetes.
In: Therapy for diabetes mellitus and related disorders ADA Clinical Series 1998; 8-9
- Fedele D
Epidemia diabetica
Edizioni Terre, Firenze 2002
- Gruessner A, Sutherland DER
Pancreas transplants for United States (US) and non-US cases as reported to International Pancreas Transplant Registry (IPTR) and to the United Network for Organ Sharing (UNOS).
In: Cecka M, Terasaki P (eds) Clinical transplants UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1998
- Lucioni C, Garancini MP, Massi-Benedetti M et al per conto dell'Advisory Board Italiano dello studio CODE-2
Il costo sociale del diabete di tipo 2 in Italia: lo studio Code-2
Pharmacoeconomics 2000; 1(2): 1-21
- NDDG
Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance
Diabetes 1999; 28: 1039-1057
- Pagano GF
Sinossi diabetologica
Pacini editore, Pisa 2001
- Stratta Robert J
Trapianto del pancreas: criteri di scelta e risultati
URL: www.publinet.it/diabete/clinica/d16_1.html
- Società Italiana di Diabetologia
Documento di consenso: i nuovi criteri diagnostici del diabete mellito
Il Diabete 2000; 12: 221-223
- The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus
Diabetes Care 1997; 20: 1183-1197
- WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance
Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: Diagnosis and classification of diabetes mellitus
WHO 1999; 1-7

A colloquio con Carlo Giorda

Responsabile dell'Unità Operativa Malattie Metaboliche e Diabetologia presso la ASL 8, Regione Piemonte

Qual è l'importanza delle malattie cardiovascolari nei pazienti affetti da diabete?

Negli ultimi anni è emersa una mole impressionante di dati che indicano che, soprattutto nel diabete di tipo 2, l'infarto miocardico, l'ictus e le amputazioni degli arti sono in tutto il mondo la prima causa di morte e la voce più costosa in termini di ricoveri ospedalieri. Si consideri che il 25-30% dei pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva coronarica italiane è diabetico o ha un'intolleranza glicidica. I dati dello studio DAI, il più importante studio sulle complicanze coronariche e arteriose dei diabetici nel nostro Paese, presentati il 28 giugno scorso all'Istituto Superiore di Sanità, confermano che gli effetti della dieta e della genetica mediterranea si stanno attenuando per cui nei prossimi 10 anni il 40-50% dei diabetici italiani, se non trattato, andrà incontro a un evento cardiovascolare.

Quale è il livello di attenzione dei diabetologi in tema di prevenzione cardiovascolare?

Già da alcuni anni in diabetologia è in atto un profondo cambiamento culturale che ha fatto sì che la prevenzione cardiovascolare compaia nelle linee guida internazionali come uno dei principali obiettivi dell'assistenza ai pazienti con diabete. Vista la diffusione della patologia è in ogni modo imperativo che tutti i medici che trattano i fattori di rischio cardiovascolare, medici di medicina generale e cardiologi in particolare, intervengano con la massima aggressività in questi pazienti. Negli ultimi tempi numerosi studi hanno evidenziato come controllare la pressione e il colesterolo in particolare abbia un'importanza nella prevenzione delle malattie cardiache pari al controllo glicemico e come le statine, in particolare la simvastatina, abbiano nel paziente diabetico un'efficacia superiore alla media. Lo studio HPS, pubblicato di recente e concepito sin dall'inizio per valutare l'efficacia della simvastatina nel diabete, fornisce alcune

informazioni che diventeranno pietre miliari della prevenzione cardiovascolare nel diabete.

- Si conferma con certezza che i diabetici beneficiano maggiormente del resto della popolazione del trattamento con 40 mg di simvastatina e che tale miglioramento si ottiene anche nella prevenzione dell'ictus, risultato inaspettato, ma particolarmente gradito.
- La riduzione di infarti e di ictus nel diabete è, insieme con quella dei pazienti che già soffrono di malattia coronarica, la massima ottenibile, a riprova dell'assioma che avere il diabete espone a un rischio pari a quello di chi ha già avuto un infarto.
- L'efficacia della simvastatina 40 mg si ottiene a tutti i livelli di colesterolemia, anche a livelli sino a poco fa considerati irrilevanti: in una patologia come il diabete, dove il rischio cardiovascolare è già di per sé così alto, si apre la possibilità di prevenire con la simvastatina anche quando il colesterolo non è alto.
- La provata efficacia della simvastatina nell'arteriopatia obliterante degli arti inferiori ha una ricaduta diretta importante sulla popolazione diabetica, in quanto il diabete è la prima causa di amputazione non traumatica degli arti in Italia e nel mondo.

È prevedibile che i dati dello studio HPS porteranno a considerare la simvastatina un'arma terapeutica indispensabile in diabetologia, di importanza pari all'insulina o agli ipoglicemizzanti orali. Le riduzioni del rischio calcolate nello studio, applicate sulla popolazione diabetica italiana, permettono di affermare che è possibile evitare almeno 200.000 eventi cardiovascolari nei prossimi 5 anni. Ma per raggiungere questi obiettivi è necessaria un'accurata opera di formazione dei medici e dei malati, in quanto le stime attuali di trattamento con statine nei diabetici sono molto basse, meno del 20% dei pazienti.

È dal punto di vista della sicurezza?

Nello studio HPS la simvastatina, alla dose di 40 mg e dopo 5 anni di trattamento, ha dimostrato un profilo di sicurezza nel lungo termine sovrapponibile al placebo. La sua breve emivita e l'assenza di interferenze con gli ipoglicemizzanti orali e la stessa insulina sono le sue migliori credenziali che la rendono uno strumento prezioso nelle mani del diabetologo e del medico di medicina generale.

La farmacovigilanza (FV), e cioè l'insieme delle attività mirate a sorvegliare il profilo di rischio di un farmaco dopo la sua immissione in commercio, nasce come risposta a eventi catastrofici. Non è un caso che l'esigenza avvertita dai Paesi più sviluppati di dotarsi di un sistema di farmacovigilanza sia sorta all'indomani del disastro provocato dalla talidomide.

Assieme ai farmaci non sufficientemente studiati in quelle che sarebbero diventate le normali condizioni di impiego, come era il caso della talidomide, vi sono stati altri esempi di incidenti, conseguenti a errori gravi verificatisi nella fase di produzione di un farmaco. Un evento eclatante è quello che si verificò a Lubeca nel 1930, quando un vaccino antitubercolare proveniente da un lotto che per errore conteneva ceppi batterici non inattivati fu utilizzato per vaccinare 251 bambini (71 dei quali morirono successivamente di tubercolosi).

Si deve tuttavia rilevare che il compito principale della FV non è quello di occuparsi di incidenti. Attualmente è l'intero processo che porta alla commercializzazione di un farmaco che è pensato per ridurre al minimo la probabilità che tali incidenti si verifichino. Da un lato, la definizione di tappe da seguire per la sperimentazione di un farmaco, sia nella fase preclinica sia in quella che coinvolge le persone, ha lo scopo di valutare al meglio il rapporto fra benefici e rischi prima della sua immissione in commercio. Dall'altro, l'adozione di norme di buona fabbricazione dei medicinali risponde all'obiettivo di ridurre al minimo i rischi che possono derivare da un errore nel processo produttivo.

Ci si potrebbe allora chiedere se in un mondo ideale, nel quale un farmaco entra in commercio solo dopo sperimentazioni rigorose, e viene successivamente prodotto in accordo con i migliori standard internazionali, ci sarebbero comunque reazioni avverse ai farmaci (ADR, dall'inglese Adverse Drug Reaction).

Sfortunatamente la risposta è sì. Non esistono farmaci perfettamente sicuri, cioè che provocano solo effetti desiderati e mai effetti avversi.

Le ragioni di questa situazione sono semplici da comprendere. La principale riguarda la numerosità delle popolazioni coinvolte nelle sperimentazioni. Quando

un farmaco entra nel mercato è stato in genere sperimentato in poche centinaia, o al massimo qualche migliaio, di persone. In questa situazione un evento avverso grave, ma raro, per esempio che si verifichi in un paziente ogni 5000 utilizzatori, non ha praticamente alcuna possibilità di essere messo in evidenza durante la sperimentazione, mentre può provocare il panico quando l'uso di un farmaco si diffonde nella popolazione. Si pensi che solo in Italia si può stimare che siano oltre 250 i principi attivi (cioè i farmaci differenti) utilizzati da una popolazione di almeno 100.000 persone per anno (e circa 40 quelli utilizzati da almeno 1 milione di persone). È importante riconoscere che la scoperta di una nuova reazione avversa, anche grave, associata all'uso di un nuovo farmaco non deve essere considerata, di norma,

Mini glossario di farmacovigilanza

Farmacovigilanza

Insieme delle attività di raccolta, analisi e prevenzione delle reazioni avverse ai farmaci, effettuate nella fase successiva alla commercializzazione.

Reazione avversa ai farmaci

Una reazione avversa (Adverse Drug Reaction: ADR) è una risposta nociva e indesiderata a un farmaco, che si verifica a dosi normalmente usate nella persona per la profilassi, diagnosi o terapia di una malattia, o per la modifica di una funzione fisiologica.

Reazione avversa grave

ADR che provoca il decesso, o l'ospedalizzazione (o il suo prolungamento), o una disabilità grave o persistente, o un pericolo di vita.

Reazione avversa inattesa

ADR che per natura o gravità non è corrispondente alle informazioni contenute nella scheda tecnica o nel foglietto illustrativo di un farmaco.

Evento avverso

Qualunque evento indesiderato che si verifica durante l'assunzione di un farmaco, anche se non è necessariamente da attribuire al farmaco stesso.

Segnale

Informazione su una possibile relazione causale fra un farmaco e un evento avverso, in precedenza non nota o non adeguatamente documentata. Di norma sono necessari più eventi per dare luogo a un segnale, in rapporto anche alla gravità dell'evento stesso e alla qualità dell'informazione.

un esempio di malfunzionamento del sistema di approvazione dei farmaci (e neppure di malfunzionamento della farmacovigilanza), sul quale magari imbastire un'indagine giudiziaria. La possibilità che si verifichino reazioni avverse rappresenta un rischio che corriamo in modo consapevole quando si immette in commercio un nuovo farmaco.

Quando un farmaco entra in commercio disponiamo di informazioni sufficientemente solide sull'efficacia, cioè sul beneficio che può derivare dall'applicazione in gruppi particolari di pazienti; non disponiamo, invece, di informazioni sufficienti sulla sicurezza. Il profilo di rischio di un farmaco non può che chiarirsi nel tempo, monitorando quello che avviene quando il farmaco viene utilizzato da popolazioni di grandi dimensioni.

L'attività di monitoraggio delle reazioni avverse ai farmaci si basa sia sui sistemi di segnalazioni spontanee sia sugli studi epidemiologici (di coorte e caso-controllo).

In entrambi i casi l'intento è quello di definire il legame di causalità fra assunzione del farmaco e insorgenza di una ADR. A differenza che negli studi epidemiologici, dove si confrontano i rischi di eventi avversi nelle diverse popolazioni in studio, nelle segnalazioni spontanee si cerca di stabilire, a livello di singolo paziente, un nesso di causalità fra assunzione di un farmaco e insorgenza di una ADR. A questo scopo sono stati sviluppati vari

algoritmi nei quali la valutazione dell'imputabilità si fonda sui seguenti criteri principali:

- **relazione temporale** (ragionevole) fra assunzione del farmaco e insorgenza dell'evento;
- risultato dell'eventuale sospensione del farmaco (**dechallenge**);
- presenza o assenza di possibili **cause alternative** dell'evento;
- risultato dell'eventuale riassunzione del farmaco (**rechallenge**).

Compito della FV è quello di acquisire nuove informazioni sui rischi legati all'uso di un farmaco e di contribuire a ridefinirne nel tempo il profilo beneficio-rischio. Quando il profilo beneficio-rischio di un farmaco diventa meno favorevole, in assoluto o relativamente a farmaci utilizzati nelle stesse indicazioni, il farmaco stesso viene sottoposto a restrizioni d'uso, che possono giungere fino al ritiro dal commercio.

Il ruolo dei medici nell'individuazione e segnalazione di potenziali reazioni avverse rimane insostituibile (per le modalità della segnalazione si rimanda al sito: www.ministerosalute.it/medicinali/). Tale segnalazione, va ricordato, non deve avvenire solo quando il medico abbia raggiunto un grado di "certezza" nel nesso causale.

RIEPILOGO DELLE FASI DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI MEDICINALI, NUMERO DI PAZIENTI COINVOLTI, E FREQUENZA DI REAZIONI AVVERSE AI FARMACI (ADR) CHE PUÒ ESSERE MESSA IN EVIDENZA NEL CORSO DI UNO STUDIO

Fase della sperimentazione	Obiettivi	Numero tipico di pazienti coinvolti	Frequenza di ADR che può essere messa in evidenza
● Fase I	Primi studi condotti sulla persona, in genere un volontario sano, con lo scopo di fornire un primo profilo del principio attivo.	10	>30%
● Fase II	Studi che hanno lo scopo di dimostrare l'attività e valutare la sicurezza a breve termine di un principio attivo in pazienti affetti da una malattia.	30	>10%
● Fase III	Studi su gruppi di pazienti più numerosi al fine di determinare l'efficacia (e il profilo beneficio/rischio) del principio attivo.	300 ÷ 3000	1% ÷ 1‰
● Fase IV	Studi effettuati dopo la commercializzazione di un farmaco per definire meglio il profilo di sicurezza.	Popolazione generale	1/1000 ÷ 1/100.000

Al contrario, e in particolare per gli eventi gravi o riguardanti farmaci di recente immissione in commercio, una notevole importanza va attribuita anche alla segnalazione di eventi il cui legame di causalità sia considerato più incerto. L'analisi aggregata delle segnalazioni può consentire interpretazioni che sfuggono invece a livello del singolo evento. Il rischio di reazioni avverse che ciascuno di noi corre quando si deve assumere un farmaco non può essere evitato. Cosa si può fare tuttavia per ridurlo al minimo? Non ci sono ovviamente ricette, ma si possono adottare strategie di minimizzazione del rischio. La prima è quella di preferire, a parità di efficacia, farmaci presenti sul mercato da più tempo: di un vecchio farmaco sono meglio noti gli effetti avversi e di conseguenza è meglio definito il profilo beneficio-rischio. Nel caso di un nuovo farmaco, invece, il rischio di eventi avversi anche gravi potrebbe essere molto più elevato, ma non ancora messo in evidenza. Morale: conviene essere i primi a utilizzare un nuovo farmaco solo a condizione che il beneficio atteso sia chiaramente superiore rispetto alle alternative più consolidate. La seconda strategia è quella di utilizzare i farmaci in modo appropriato, ovvero nelle condizioni nelle quali vi sia un beneficio atteso per la persona. In assenza di un beneficio atteso, ci si sottopone comunque a un rischio, per quanto poco frequente, di incorrere in un evento avverso. In una popolazione di utilizzatori inappropriati, allora, nessuno avrà benefici ma in qualcuno insorgeranno gli eventi avversi.

Giuseppe Traversa

Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica
Istituto Superiore di Sanità, Roma

BIBLIOGRAFIA

Bénichou C (Ed)
Adverse drug reactions: a practical guide to diagnosis and management
Chichester (UK), Wiley 1994.

Edwards IR, Aronson JK
Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management
Lancet 2000; 356: 1255-1259

Jones JK
Determining causation from case reports
In: Strom BL (Ed)
Pharmacoepidemiology
Chichester (UK). Wiley, 2000, pp 525-538.

CAREONLINE
www.careonline.it

Archivio
Incontri
Dalla letteratura internazionale
Dossier
Confronti
In libreria
Le parole chiave
Internet

In collaborazione con
MERCK SHARP & DOHME

SUGGERIMENTI ON LINE

a cura di Eugenio Santoro, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"

American Diabetes Association <http://www.diabetes.org>

L'American Diabetes Association (ADA) è la più importante associazione di diabetologia a livello internazionale. Il sito web dell'associazione si propone come punto centrale, su Internet, della distribuzione di informazioni sul diabete fornendo servizi e notizie al paziente, al medico e agli operatori sanitari che si occupano di diabete. Punti focali del sito web sono le linee guida prodotte dall'associazione e le informazioni sulle principali ricerche attivate, entrambe consultabili seguendo il link "For Health Care Professionals". Su questa sezione del sito si possono anche consultare le riviste curate dalla ADA per i medici (Clinical Diabetes, Diabetes, Diabetes Care, Diabetes Spectrum) e per i pazienti (Diabetes Forecast), nonché i riassunti delle relazioni presentate ai congressi degli ultimi anni. Una sezione di tipo divulgativo ("Basic Diabetes



Information") è rivolta ai pazienti e agli operatori sanitari e fornisce informazioni sulla malattia, sulla sua diagnosi e cura, sulle sue complicazioni e sull'alimentazione che un paziente diabetico dovrebbe seguire. Particolarmente interessante è la sezione denominata "Facts and Figures" poiché fornisce dati sull'incidenza del diabete negli Stati Uniti per tipologia di paziente (stratificati per sesso, età e razza; i dati si riferiscono al 2000) e i relativi costi diretti e indiretti (con riferimento al 1997). ■

Center for Disease Control and Prevention – Diabetes <http://www.cdc.gov/diabetes>

Questa sezione del sito del Center for Disease Control (CDC) and Prevention americano è dedicata al diabete e fornisce numerose informazioni sulla malattia. Oltre ai programmi sviluppati o finanziati dal CDC negli USA per il controllo della malattia, di particolare interesse è la sezione "statistics" con le statistiche aggiornate sull'incidenza della malattia negli Stati Uniti ("Diabetes Surveillance System" e "National Diabetes Fact Sheet"; quest'ultimo rapporto è quello ripreso sul sito della ADA) e soprattutto con le pubblicazioni "Studies on the cost of diabetes" e "The economics of diabetes mellitus: an annotated bibliography", riguardanti rispettivamente i costi del diabete negli Stati Uniti e un'ampia bibliografia commentata e accompagnata dai riassunti dei principali articoli di economia sanitaria relativi ai vari aspetti della gestione del diabete. Tutti i rapporti e le pubblicazioni sono gratuiti e disponibili nel formato integrale.

Organizzazione Mondiale della Sanità - Diabete <http://www.who.int/ncd/dia>

Insieme al sito del CDC, questa sezione del sito dell'Organizzazione Mondiale della Sanità rappresenta un punto di partenza fondamentale per chi vuole conoscere i programmi di ricerca, le linee guida e i dati epidemiologici relativi alla malattia. A questo proposito si suggerisce di consultare la sezione "databases" che riporta l'incidenza della malattia a livello mondiale.

The Swedish Institute for Health Economics - Diabetes and Health economics - a selection of studies http://www.ihe.se/nyhetsblad4-99/diabetes_eng.htm

Sul sito web dello Swedish Institute for Health Economics si può trovare questa interessante sezione dedicata agli studi di economia sanitaria sul diabete condotti sia a livello nazionale sia internazionale. Dallo studio CODE 2 fino agli studi più recenti, la sezione illustra i risultati principali e riporta un'ampia bibliografia.

Fare chiarezza sui dispositivi medici: si può?

A colloquio con Guido Riva¹ e Giovanna Scroccaro²

¹Presidente di Assobiomedica

²Presidente della Società Italiana dei Farmacisti Ospedalieri e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

La spesa per dispositivi medico-diagnostici rappresenta attualmente circa il 65% della spesa per prodotti sanitari utilizzati in ospedale. Quale è stata la dinamica di questa componente di spesa negli ultimi anni?

■ **Guido Riva:** In Sanità, fatta cento la spesa (pubblica e privata) in "prodotti sanitari", quella in dispositivi medici ne rappresenta meno di un terzo, quella in farmaci ne rappresenta la restante quota.

Con riferimento ai settori rappresentati da Assobiomedica, in particolare, la spesa pubblica anno 2000 in dispositivi medici (impiantabili e non) e dispositivi medico-diagnostici in vitro è stimata con accettabile approssimazione in circa 2,4 miliardi di euro: rispetto ad una spesa pubblica in beni e servizi dell'ordine di 12 miliardi di euro ed una spesa sanitaria pubblica totale dell'ordine di 78 miliardi di euro, si tratta rispettivamente del 20% e del 3%.

Guardando alla dinamica della spesa pubblica nei dispositivi medici in questione possiamo affermare che essa è cresciuta meno di altre voci e soprattutto meno della spesa sanitaria pubblica totale: in particolare noi stimiamo che, sia a livello ospedaliero sia a livello di sistema sanitario complessivo, l'incidenza della spesa pubblica in dispositivi medici sulla corrispondente spesa totale sia diminuita di almeno mezzo punto percentuale.

Forse devono essere cercate altrove le ragioni degli splafonamenti.

■ **Giovanna Scroccaro:** La spesa per dispositivi medici rappresenta oggi una componente im-



Guido Riva



Giovanna Scroccaro

portante della spesa per prodotti sanitari negli ospedali ed è naturale che sia in incremento in quanto, così come per i farmaci, anche per le altre tecnologie sanitarie (dispositivi medici e diagnostici in vitro), l'industria di settore ricerca e propone prodotti che presentano complessità e costi sempre più elevati.

In un'ottica di razionalizzazione della spesa sanitaria, ritiene vi siano margini di intervento anche su questa componente?

■ **Guido Riva:** Non posso escludere che la razionalizzazione delle prestazioni sanitarie così come la razionalizzazione delle pesanti procedure burocratiche di acquisto possano conseguire un qualche risparmio. Ma sicuramente più sui costi di gestione interni delle ASL che non sui prezzi dei dispositivi.

Già anni fa abbiamo denunciato che la burocrazia delle gare pubbliche costa alla nostra industria un qualche per cento. E se costa all'industria costa anche alle ASL.

■ **Giovanna Scroccaro:** Ritengo sia molto importante intervenire anche in questo settore, così come si dovrà intervenire, a mio modo di vedere, anche nel settore del diagnostico in vitro. L'intervento dovrà avvenire a più livelli.

Il primo livello è quello della valutazione dell'efficacia di queste nuove tecnologie e della valutazione efficacia-costi, quella che viene oggi definita la Technology assessment.

È importante stabilire quali benefici reali apporta un nuovo dispositivo in termini di riduzione degli eventi gravi e importanti per la salute del paziente. Disporre di dispositivi a diverso funzionamento o diverso materiale non significa automaticamente modificare sostanzialmente l'evoluzione della malattia o l'esito dell'intervento chirurgico.

Il concetto di innovatività viene troppo spesso confuso: si può parlare di innovatività sul piano tecnico e di innovatività sul piano clinico-assistenziale. L'innovatività che interessa al paziente è quella clinico-assistenziale, che cambia il decorso della sua malattia, che fa guarire di

più o vivere meglio, con una migliore qualità di vita. L'innovatività tecnica (nuovo materiale, diverso meccanismo di funzionamento) non coincide sempre con l'innovatività clinica.

Visto che il prodotto innovativo, anche quello che presenta solo l'innovatività tecnica, ha costi più elevati dei prodotti già esistenti, e poiché i costi sono sostenuti per la quasi totalità dal Servizio Sanitario Nazionale, è indispensabile che lo stesso Servizio Sanitario Nazionale valuti se gli incrementi di prezzo corrispondono a effettivi miglioramenti della cura.

Il marchio CE rilasciato dalla Unione Europea non garantisce i risultati clinici.

Il secondo livello su cui si dovrà intervenire è la definizione anche per i dispositivi medici delle categorie merceologiche omogenee e valutare qual è la variabilità di prezzo dei prodotti all'interno di queste categorie e le ragioni della variabilità, se questa è elevata.

A distanza di dieci anni dalla creazione della CUF, come valuta l'istituzione di un organismo simile, la CUD, nel campo dei dispositivi medici?

■ *Guido Riva:* Inutile al fine di effettuare delle economie, perché i risparmi, sempre che siano conseguiti, saranno inferiori al costo di gestione della Commissione stessa.

Peraltro ricordo che un elenco dei dispositivi medici già esiste a livello internazionale ed è stato adottato dall'Europa con le tre Direttive 90/385CEE-Dispositivi Medici Impiantabili Attivi, 93/42CEE-Dispositivi Medici e 98/79CEE-Dispositivi Medico-Diagnostici In Vitro. In un mercato globale nessuno sente il bisogno di avere una elencazione nazionale.

Pericolosa perché il sistema sanitario non è fine a se stesso, ma deve poter offrire al cittadino la prestazione sanitaria migliore secondo lo stato dell'arte.

I dispositivi medici non sono paragonabili ai farmaci. La vita di mercato di una molecola farmacologica si misura in decenni, quella di un dispositivo in qualche anno al massimo. L'aggiornamento sarebbe costosissimo ed il mancato, costante aggiornamento non permetterebbe di curare il cittadino con i dispositivi più aggiornati che le tecnologie mettono a disposizione.

Il perseguire risparmi non deve essere fatto sulla pelle dei cittadini.

Si deve avere la giusta dimensione del problema: nella primavera scorsa il CEN ha pubblicato lo standard EN ISO 15225 GMDN (Global Medical Device Nomenclature), risultato di un lavoro iniziato nel 1993 per avere una classificazione di tutti i dispositivi medici, base di riferimento per la sorveglianza del mercato. Questo standard, il più grande finora prodotto da ISO e CEN, ha assorbito risorse per 45 anni/uomo, prevede 6252 "preferred device group terms", 700 classificazioni generiche e 8977 sinonimi atti alla navigazione nella norma. Tutto questo per identificare gruppi generici di dispositivi. Questa classificazione, così ampia e complessa, risulta però non idonea alle attività commerciali, cosicché è già in ipotesi il suo ampliamento (EGAR Project) per venire incontro ai bisogni di rappresentazione commerciale del mercato. Anche la differenza di impiego tra farmaco e dispositivo medico è sostanziale.

Per ultimo, non dimentichiamo che la CUF è stata un grave danno per l'industria italiana del farmaco, un caso di grave miopia. Miopi le autorità a promulgarla e l'industria a non combatterla duramente nelle sedi istituzionali.

■ *Giovanna Scroccaro:* Ho molto apprezzato la decisione di istituire la CUD, per riportare anche il dispositivo medico sullo stesso piano di valutazione scientifica ed economica del farmaco. Si attendeva da tempo che l'attenzione ai costi, così come le manovre di contenimento della spesa, non fossero concentrate solo sul farmaco. La CUF ha fatto, e svolge tuttora, un grande lavoro di valutazione delle prove di efficacia e di valutazione farmacoeconomica dei nuovi farmaci. Non c'è nessuna ragione perché da tale operazione culturale e di razionalizzazione vengano esclusi i dispositivi medici, prodotti che, ricordo, vengono impiegati sull'uomo a scopo di diagnosi, profilassi e terapia.

Il Ministro Sirchia ha recentemente affermato che obiettivo della CUD sarà "fare chiarezza sui prezzi dei dispositivi medici ed evitare eventuali sprechi", obiettivi che un mercato concorrenziale dovrebbe da solo consentire di raggiungere. È d'accor-

do con il Ministro nel ritenere che in questo settore il mercato non sia in grado di produrre gli effetti benefici della concorrenza?

■ **Guido Riva:** No, non sono d'accordo con il Ministro. Egli si riferisce ad un mercato moderno dove la concorrenza mette in moto quei circoli virtuosi che portano, in via naturale, i prezzi al livello "giusto". Così non è se l'acquirente, che in realtà è un monopsonio, vede il fornitore come un nemico, se bandisce gare con regole vecchie ed inefficienti, se compara i prezzi senza comparare la qualità, se aggiudica gare su base d'ordine di 100 unità e ne acquista 50, se paga la fornitura con oltre un anno di ritardo medio, se pretende comodati d'uso gratuiti e pretende inutili e costosi conti deposito. E potrei continuare.

È questo un mercato moderno?

Il mercato moderno è quello dove acquirente e fornitore collaborano per raggiungere lo stesso obiettivo; nel mondo dell'industria la collaborazione cliente-fornitore ha trovato legittimità da tempo e si chiama partnership. Lo chiediamo da anni.

Per quanto riguarda gli sprechi il Ministro non deve rivolgersi a noi.

Posso suggerirgli di rendere efficiente ed efficace la sorveglianza del mercato, di accertare che il dispositivo giusto sia appropriatamente scelto, valutato ed acquistato nel momento giusto ed utilizzato nel contesto giusto. Questo spetta allo Stato, non all'industria. Noi, comunque, siamo disponibili a qualunque confronto che sia utile alla Nazione.

■ **Giovanna Scroccaro:** Sono molto d'accordo con il Ministro. Oggi il mercato di questo settore non è in grado di produrre gli effetti benefici della concorrenza perché:

- il mercato del dispositivo medico, così come quello del farmaco è un mercato anomalo, dove chi sceglie e paga non è chi utilizza il prodotto;
- il mercato del dispositivo medico è opaco, non trasparente: non disponiamo di un repertorio italiano dei dispositivi medici che contenga tutti i dispositivi in commercio raggruppati per categorie merceologiche omogenee, indicazioni d'uso e prezzi. Chi compra, cioè gli ospedali, non dispongono di

LA COMMISSIONE UNICA SUI DISPOSITIVI MEDICI (CUD) NELLA FINANZIARIA 2003

La Legge Finanziaria 2003 prevede l'istituzione di una Commissione Unica sui Dispositivi Medici (CUD).

Perché nasce? Alla base dell'istituzione di questo nuovo organo c'è – come si legge nella relazione tecnica alla Legge Finanziaria 2003* – l'importante presa di coscienza che la componente di spesa attribuibile ai dispositivi medici abbia un peso importante nella determinazione dei livelli di spesa sanitaria complessiva e, come tale, rappresenti un'area di intervento non trascurabile nel disegno di politiche di contenimento.

Che cosa sarà? La CUD, sulle orme della Commissione Unica del Farmaco (nata nel 1993 per svolgere un'analogha funzione in campo farmaceutico) dovrebbe operare come organo consultivo tecnico del Ministero della Salute.

Che cosa farà? Compito della CUD sarà "definire e aggiornare il repertorio dei dispositivi medici, di classificare tutti i prodotti in classi e sottoclassi specifiche con l'indicazione del prezzo di riferimento". Essa, quindi, dovrebbe arrivare attraverso l'applica-

zione del criterio "diagnostici uguali, prezzi uguali", all'individuazione di classi omogenee di dispositivi medici e, quindi, applicando il criterio costo-efficacia, di valori massimi di rimborsabilità.

Da chi sarà composta? La CUD, nominata con decreto del Ministro della Salute, sarà presieduta dal Ministro stesso e composta da 5 membri nominati dal Ministro della Salute, da uno nominato dal Ministro dell'Economia e delle Finanze e da 7 membri nominati dalla Conferenza dei Presidenti delle Regioni e delle Province Autonome. Componenti di diritto saranno, invece, il capo del Dipartimento dell'Innovazione del Ministero della Salute e il presidente dell'Istituto Superiore di Sanità. La Commissione durerà in carica due anni e i membri potranno essere confermati una volta sola.

**La CUD nasce dalla necessità di "sottoporre il settore dei dispositivi medici a uno strumento classificativo di analisi dei prezzi e di controllo dei consumi, al fine del contenimento della relativa spesa. In tal modo, oltre all'attuale limitata funzione registrativa tramite notifica, si potenzierà quella di programmazione e conoscenza dell'intero settore, rivelatosi, dal punto di vista della spesa, assai incisiva".*

questo strumento essenziale, ma solo dei cataloghi e relativi listini delle ditte. Il confronto delle caratteristiche e dei prezzi è reso pertanto molto difficile.

In assenza di queste informazioni non è facile stabilire per quali prodotti esista il monopolio, e non è facile controllare l'oligopolio.

In altre parole, la concorrenzialità è debole o assente, perché non è semplice mettere a confronto i prodotti; la comparabilità richiede competenze, tempo, risorse che oggi non vengono messe a disposizione in tutti gli ospedali. In un sistema in cui il pressoché unico acquirente è il Servizio Sanitario Nazionale, non si capisce perché l'operazione di trasparenza e chiarezza sui prezzi non debba essere fatta proprio dal Servizio Sanitario Nazionale.

Il Ministro non ha parlato di definizione dei prezzi, ha parlato di fare chiarezza e rendere trasparenti i prezzi, operazione del tutto legittima da parte di chi paga.

Va aggiunto poi che, diversamente da quanto avviene per il farmaco, con il Bollettino di Informazione sui Farmaci del Ministero, l'informazione ai medici, farmacisti, amministratori sui nuovi dispositivi medici è guidata esclusivamente dall'Industria.

In termini più generali, ritiene che l'istituzione di un nuovo organo con funzioni centralizzate possa frenare il processo di devolution o, al contrario, sia un ulteriore strumento a tutela di principi di equità ed appropriatezza dell'assistenza sanitaria?

■ **Guido Riva:** È uno strumento contrario all'autonomia delle Regioni ed ancora di più alla tanto voluta e sbandierata aziendalizzazione delle strutture sanitarie.

È inutile per raggiungere equità ed appropriatezza della prestazione sanitaria, come già detto. Queste non si ottengono con l'istituzione di un ulteriore organo burocratico, ma con la snellezza di un mercato moderno e con una vera sorveglianza del mercato, così come ci sta chiedendo l'Europa.

Gli strumenti sono gli Osservatori Regionali dei Prezzi e delle Tecnologie e gli organi di controllo propri del settore: Ministero della Salute e Istituto Superiore di Sanità.



E richiamando le Società Scientifiche a promulgare linee guida.

Tutti strumenti che già esistono. È compito del Ministro renderli funzionanti al meglio e senza perdere tempo. Otterrà, molto prima, risultati migliori che non con la CUD.

■ **Giovanna Scroccaro:** Non ritengo che l'istituzione di questo organo centrale freni il processo di devolution: l'organo centrale mette a disposizione delle Regioni uno strumento per consentire alle stesse e agli ospedali di effettuare scelte consapevoli. Esistono peraltro esperienze da parte di Regioni come l'Emilia Romagna o la Toscana che, anticipando i tempi, avevano già messo in atto strumenti di analisi e di indirizzo per gli ospedali, ma la maggior parte non l'ha fatto.

Credo che, nel rispetto delle autonomie locali, sia compito dell'Autorità centrale garantire l'equità di trattamento tra tutti i cittadini del Paese. Se, in assenza di strumenti di valutazione e di comparazione, si utilizzano male le risorse economiche sanitarie, questo "spreco" va a sottrarre risorse per altre iniziative in campo sanitario, magari a più elevata priorità. ■

Studio COMPACT: conferma dell'efficacia di montelukast

Importante conferma per un farmaco antileucotrieni nella cura dell'asma, malattia che interessa almeno tre milioni di persone in Italia e provoca 1500 morti l'anno. È quanto emerge dai risultati dello studio COMPACT (Clinical Observation of Montelukast as a Partner Agent for Complementary Therapy), illustrati lo scorso 9 ottobre a Milano dai più eminenti rappresentanti della classe accademica/medica impegnati da anni nella ricerca/cura delle malattie dell'apparato respiratorio*.

Lo studio COMPACT è stato svolto su pazienti con asma moderata, per i quali la scelta terapeutica tradizionale con un corticosteroide – nella fattispecie budesonide 800 mg/die – non si è rilevata in grado di controllare la patologia. Poiché in questa tipologia di pazienti la strategia normale è quella di aumentare il dosaggio di corticosteroidi – con un conseguente aumento del rischio di effetti collaterali – lo studio si è proposto di verificare se l'uso dell'associazione di un antileucotrieni con un corticosteroide potesse essere una opzione terapeutica alternativa.

Lo studio ha coinvolto circa 900 pazienti asmatici adulti (15-70 anni di età), con un FEV₁ (volume espiratorio massimo nel primo secondo di espirazione forzata) almeno pari al 50% rispetto a quanto atteso. Questo parametro rappresenta un elemento fondamentale nella diagnosi dell'asma. I pazienti arruolati erano già in terapia con un corticosteroide (budesonide 800 mg/die) da un mese e sono stati suddivisi in due gruppi di trattamento: uno con il corticosteroide (budesonide) al dosaggio di 1600 mg/die, l'altro con montelukast (10 mg/die) associato allo stesso corticosteroide al dosaggio di 800 mg/die. Nei pazienti sottoposti a questo secondo trattamento si è avuto un



miglioramento più rapido – ed evidente già dal primo giorno di cura – della funzionalità respiratoria rispetto al gruppo trattato con il solo cortisonico.

I risultati ottenuti con il trattamento di montelukast + budesonide hanno dimostrato un miglioramento della sintomatologia diurna, diminuendo dell'81% i risvegli notturni, del 16% i sintomi diurni e consentendo di ridurre l'impiego dei beta-antagonisti del 28%. Inoltre il trattamento di montelukast più budesonite è stato gravato da un minor tasso di eventi indesiderati a carico dell'apparato respiratorio (12%) rispetto al trattamento con il solo cortisonico a dosaggio doppio (17%).

In conclusione, i risultati dello studio COMPACT hanno dimostrato che montelukast assieme ad un cortisonico somministrato per via inalatoria ha, rispetto all'impiego dello stesso cortisonico a dosaggio doppio, almeno la stessa efficacia nel controllare i sintomi e nel migliorare la funzionalità respiratoria in pazienti con asma persistente, con il vantaggio di un più rapido inizio d'azione.

Quest'ultimo aspetto – come sottolineato dai diversi relatori intervenuti alla Conferenza Stampa di presentazione dello studio – è di particolare importanza, perché l'uso prolungato di cortisonici può dare diversi effetti indesiderati (per esempio, nei più giovani interferire nella crescita) che, invece, non si riscontrano con il montelukast.

Montelukast, infatti, come sottolineato dalla professoressa Moretti, soffermatasi a spiega-

* Professor L. Allegra, Direttore Divisione Broncopneumologia, Ospedale Policlinico di Milano; Professor G.W. Canonica, Direttore Clinica Malattie dell'Apparato Respiratorio e Allergologia, DIMI, Università di Genova, Presidente SI-MeR; Professoressa A.M. Moretti, Presidente Nazionale AIPO, Direttore di struttura complessa di Pneumologia dell'Ospedale San Paolo di Bari; Professor S. Centanni, Cattedra di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano.

re la patogenesi dell'asma, è un antagonista recettoriale, potente e specifico in grado di controllare in vivo una componente importante dell'infiammazione asmatica (i cisteinil-leucotrieni) responsabile della broncocostrizione e del reclutamento nelle vie aeree di eosinofili (cellula centrale nell'infiammazione asmatica).

In particolare, il montelukast, capostipite della famiglia degli antileucotrieni, ha dimostrato efficacia sul controllo dei sintomi e dei parametri funzionali respiratori in numerosi studi tra cui il COMPACT, appunto, i cui risultati hanno contribuito all'attuale posizionamento degli antileucotrieni come terapia di fondo negli steps 2 e 3 delle linee guida GINA 2002.



Nato a Milano nel 1954, Stefano Centanni è professore associato di Malattie dell'Apparato Respiratorio presso l'Università degli Studi di Milano. Dirige l'Unità Dipartimentale di Pneumologia presso l'Ospedale San Paolo di Milano. Autore di oltre 100 pubblicazioni scientifiche su riviste nazionali ed internazionali di argomento pneumologico e pneumoallergologico, si è sempre occupato di asma bronchiale e di altre patologie funzionali respiratorie sia dal punto di vista della ricerca scientifica sia dal punto di vista assistenziale.

Asma: ne parliamo con Stefano Centanni

Professore associato di Malattie dell'Apparato Respiratorio presso l'Università degli Studi di Milano e Direttore dell'Unità Dipartimentale di Pneumologia presso l'Ospedale San Paolo di Milano

L'asma è considerata una patologia con un forte impatto sociale. Può fornirci dei dati a sostegno di questa affermazione?

In effetti l'asma è una patologia in forte aumento in tutto il mondo industrializzato con stime di prevalenza che vanno dal 5 al 10%. L'Italia certamente non sfugge a questo trend. La considerazione che l'atopia, ovvero la tendenza a sviluppare allergia, è il principale fattore di rischio per lo sviluppo di asma, che tende a colpire in misura maggiore le nuove generazioni, giustifica l'allarme e le attenzioni che l'asma desta.

Ritiene che negli ultimi anni ci siano stati dei cambiamenti importanti nell'approccio terapeutico a questa patologia (per esempio, spostamento da un approccio funzionale a uno rivolto alla cura dell'infiammazione)?

Senz'altro sì. Le conoscenze in merito al ruolo che l'infiammazione della parete bronchiale esercita sia nella patogenesi dell'asma sia nelle riacutizzazioni e quindi nell'alimentare i sintomi asmatici hanno portato ad adottare una differente strategia terapeutica: la necessità del controllo della flogosi è attualmente considerato il razionale della terapia di fondo dell'asma.

L'AIR, un recente studio italiano, ha evidenziato come l'asma impatti negativamente sulla vita quotidiana dei pazienti, soprattutto a causa della complessa sintomatologia.

Quali — a suo avviso — le strategie terapeutiche più indicate per migliorare la qualità di vita dei pazienti asmatici?

I farmaci che abbiamo oggi a disposizione per curare l'asma sono certamente validi ed efficaci. Il problema reale mi sembra sia l'aderenza del paziente alla terapia stessa, ovvero sia la consapevolezza che la reale difficoltà sta nel motivare i pazienti ad assumere correttamente e continuativamente i farmaci prescritti.

Quali ritiene siano i risultati più significativi ed innovativi dello studio COMPACT?

Aver dimostrato che esistono alternative all'innalzamento della posologia di steroide inalatorio nel controllo dell'asma instabile. In sostanza l'aggiunta di montelukast al trattamento steroideo consente di ottenere gli stessi risultati clinici, oltre tutto in minor tempo rispetto al raddoppio della dose di steroide inalatorio. È un risultato certamente interessante che apre nuove strategie potenziali nel trattamento dell'asma.

Nuove strategie per combattere lo stroke

■ A colloquio con Giuseppe Micieli

Direttore UC Malattie Cerebrovascolari/Stroke Unit – IRCCS Fondazione Istituto Neurologico C Mondino, Pavia

In Europa, lo stroke è la terza causa di morte, dopo la cardiopatia ischemica e le neoplasie, ed è la prima causa di invalidità indotta. In Italia provoca 80 morti l'anno ogni 100.000 abitanti e i nuovi casi sono circa 200 all'anno ogni 100.000 abitanti. In termini assoluti si può calcolare che in Italia ogni anno si verificano circa 130.000 nuovi casi che, sommati alle recidive, raggiungono il numero di 180.000 casi. Sono cifre impressionanti riferite a una patologia che, quando non è letale, comporta comunque un'invalidità permanente da lieve a grave.

È stata fatta una stima di quale sia in Italia il costo medio di questa patologia sia in termini di ospedalizzazione e riabilitazione sia di costi sociali indiretti legati all'astensione dal lavoro e all'indennità connessa con l'invalidità permanente parziale o totale dei soggetti colpiti?

In Italia mancano purtroppo stime che potremmo definire sistematiche relative ai costi diretti, cioè legati alla fase acuta, ai costi successivi della riabilitazione e dei presidi da mettere in atto per l'assistenza ai pazienti con questa patologia. Ancora più complessa e a mia conoscenza non ancora realizzata è la valutazione dei costi cosiddetti indiretti, legati cioè alla prematura mortalità e alla perdita di produttività (almeno per quanto riguarda il confronto, come è stato fatto negli Stati Uniti, con persone che non hanno avuto l'ictus).

Non è tuttavia neanche del tutto vero che in Italia non si sia tentato di valutare i costi almeno diretti dello stroke; alcuni anni fa nello svolgimento di un progetto finalizzato del Ministero della Salute, la stima da noi compiuta per patologia (classificazione adottata: la OCSP) dimostrava che in varie strutture ospedaliere (cioè non necessariamente dedicate allo stroke) il costo medio era di circa 13.500.000 di vecchie lire per gli infarti completi del circolo

anteriore (TACS: quadri clinicamente più gravi e a degenza più lunga), che scendeva a 8.800.000 di vecchie lire per gli infarti lacunari (LACS) e per quelli del circolo posteriore (POCS).

Allorché si passava poi alla valutazione dei costi sostenuti a vario titolo nel corso del follow-up previsto dallo studio osservazionale (condotto su primi stroke e della durata di sei mesi) il costo ulteriore era di circa 21.400.000 vecchie lire per i TACS e di circa 3.700.000 di vecchie lire per LACS e POCS.

Si tratta, come si può capire, di stime che, per quanto dettagliata sia stata la raccolta degli elementi di singola spesa (costo medico, infermieristico, farmaceutico, etc) non rendono ragione dell'enormità dei costi sociali connessi all'ictus ischemico in particolare. Ne fanno fede gli studi pubblicati negli Stati Uniti o anche in Australia, i quali dimostrano come il costo di un singolo stroke ischemico, relativamente alla vita residua dell'individuo considerato non era inferiore (nel 1990) a 90.981 dollari in media, per tutti i sottotipi di stroke 103.576 e per un valore aggregato sulla popolazione superiore ai 29 miliardi di dollari. I costi indiretti giustificavano ben il 56% di tutti i costi "sociali" sostenuti per singolo stroke ischemico.

Dati recenti raccolti in Australia fanno ammonire il costo dei primi stroke (escluse le emorragie subaracnoidee) avutisi in Australia nel 1997 a 555 milioni di dollari australiani (circa 420 milioni di dollari americani), con una media, nel corso del primo anno dopo l'ictus, di circa 19.000 A\$ (14.000 US\$); una valutazione estesa alla vita residua era pari a 44.428 A\$ (33.658 US\$).

Gli interventi di prevenzione e cura sono stati finora rivolti a offrire un'assistenza più intensiva e attenta ai soggetti più giovani. Lo stroke colpisce però più frequentemente individui di età superiore ai 65 anni, alla cui fascia appartengono anche le categorie più deboli (anziani superiori agli 80 anni di età, anziani soli o che vivono lontano dal proprio ambiente familiare, anziani a basso reddito) destinate ad aumentare demograficamente nel corso dei prossimi anni.

Come ci si sta muovendo per intervenire a favore di queste categorie e per fronteg-

giare quella che in un futuro non troppo lontano si proporrà come un'emergenza da affrontare a livello di programmazione sanitaria?

I modelli di prevenzione primaria sono rivolti sia alla popolazione giovane sia, naturalmente, a quella anziana, maggiormente esposta all'ictus anche in ragione dell'età stessa. Il dato più rilevante è tuttavia, a mio avviso, la mancanza di una vera cultura della prevenzione dell'ictus, nell'ipotesi, forse, che la prevenzione cardiovascolare in generale sia di per sé sufficiente a impedire o drasticamente ridurre anche lo stroke, ischemico o emorragico che sia. Un approccio più specifico al problema, insieme a studi anche di farmacologia sperimentale, specie condotti con i farmaci antipertensivi o ipolipemizzanti di nuova generazione, dimostrano, se ancora ve ne fosse stato bisogno, che lo stroke è un problema ben diverso rispetto alla coronaropatia ischemica o all'arteriopatia obliterante degli arti inferiori. Alcuni elementi che determinano il rischio per queste ultime condizioni non sono in realtà che spie di un processo già abbondantemente degradato e che ha già condotto al danno d'organo nel sistema nervoso, encefalo in particolare. Abbiamo bisogno di

ragionare di più sulla "testa" (oltre che con) e prevedere modalità di prevenzione e spie/condizioni di rischio specifiche e quindi appropriate per una vera prevenzione primaria e secondaria.

Alcuni Paesi hanno messo in atto iniziative di prevenzione sviluppate sia per mezzo di campagne di informazione rivolte alla popolazione generale per l'adozione di stili di vita più corretti sia attraverso screening volti a individuare fattori familiari predisponenti.

Ritiene che questi interventi possano rivelarsi efficaci considerando il loro costo?

Gli effetti dell'informazione sulla natura dell'ictus, le sue cause e le relative conseguenze non sono secondo me ancora del tutto noti; nel nostro Paese l'approccio non è, in particolare, sistematico ed è prevalentemente affidato a iniziative di associazioni di volontariato come ALLICE (Associazione per la Lotta all'Ictus Cerebrale). L'attenzione all'informazione è tuttavia la prima espressione di civiltà per una patologia che fa del tempo di approccio medico (finestra terapeutica: prime 3-6 ore dall'evento) il fondamento dell'attività nella fase acuta (vedi terapie con fibrinolitici, neuroprotettori, antiemorragici, etc). Dall'efficacia di questa (anche se non soltanto di questa) dovrebbe dipendere la possibilità di ridurre morti, disabili e costi sociali dovuti all'ictus.

L'adeguato impiego delle risorse diagnostiche e l'uso dei farmaci disponibili in chiave profilattica hanno una ricaduta positiva in termini economico-sanitari anche nel campo della prevenzione?

Indubbiamente l'uso degli attuali strumenti di diagnosi e di terapia di profilassi ha decisamente migliorato il panorama relativo alle ospedalizzazioni e alle successive sequele legate all'ictus. Questo si traduce in ricadute positive anche per ciò che riguarda la riduzione delle risorse impiegate in questo capitolo della Sanità. Il problema è tuttavia così rilevante (e nel contempo così trascurato) che le risorse destinate a tale scopo sono verosimilmente come la goccia nel mare. Solo se tempestivi e completi (anche dell'informazione di cui si di-



ceva prima: moltissimi pazienti non seguono, si sa, a regola d'arte o per nulla la terapia antiipertensiva prescritta dal proprio medico, esponendoci al rischio di stroke) i presidi di prevenzione possono efficacemente ridurre l'impatto economico e sociale dell'ictus nel suo complesso. Un'attività di monitoraggio dell'uso delle risorse applicate in questo campo è quanto deve essere richiesto alle strutture competenti per verificare il reale impatto sulla salute pubblica dell'applicazione di "vecchi" e "nuovi" presidi di prevenzione.

Si svolgerà a Spoleto dal 5 all'8 maggio 2003 il Congresso Internazionale STROKE TODAY, che vedrà la partecipazione di oltre 70 relatori di grande prestigio, italiani, europei e americani. Nel corso della manifestazione verranno analizzate le più recenti acquisizioni nell'ambito del governo clinico del paziente colpito da ictus cerebrovascolare e i più efficienti modelli organizzativo-gestionali dedicati alla prevenzione, alla diagnosi, alla cura e alla riabilitazione delle menomazioni esitali dei soggetti colpiti da questa patologia.

Il Congresso – che si articolerà in sessioni, workshop interattivi, seminari didattico-formativi, tavole rotonde, clinical round – è aperto anche alla partecipazione attiva di quanti vorranno portare le proprie esperienze (inviando la proposta di intervento – comunicazione o poster – alla Segreteria Scientifica entro il 3 febbraio 2003). Per il Congresso verranno naturalmente avviate le opportune procedure per la registrazione presso la Sezione ECM del Ministero della Salute, per l'acquisizione di crediti formativi.

Ulteriori informazioni possono essere richieste alla Segreteria Organizzativa:

Promeeting
Vicolo del Popolo I, 20
05018 Orvieto (Terni)
Tel 0763 344890
Fax 0763 344880
E-mai info@promeeting.it
http://www.promeeting.it

Il Primo Annuncio del Congresso è consultabile sul sito Internet: www.promeeting.it/stroketoday2003



Le Stroke Unit sono strutture specializzate ad accogliere pazienti colpiti da ictus cerebrale e si sono rivelate preziose nelle attività di terapia e riabilitazione di questi pazienti.

Quale è la loro diffusione sul nostro territorio e cosa si potrebbe fare per potenziarle?

La diffusione sul territorio nazionale delle Stroke Unit è veramente minima: lo studio Prosit, che ha censito 7 Regioni italiane (prevalentemente nel Nord e nel Centro Italia) ha individuato non più di 31 strutture ospedaliere (dei 447 servizi con più di 50 dimissioni con DRG 14, e cioè con ictus acuto) definite come Stroke Unit (7%) sulla base di due criteri: che avessero personale dedicato e letti dedicati (definizione minimale che fa pensare come le Stroke Unit possano essere in realtà in numero ancora inferiore). D'altronde è risaputo ormai come queste strutture migliorano numerosi indicatori di prognosi – e probabilmente anche economici – anche se l'opinione corrente è quella che siano più costose della degenza ordinaria. Come tali rappresentano, alla stregua delle Unità Coronariche, modelli esclusivi di trattamento ultraspecialistico e multiprofessionale, dove la combinazione del lavoro del medico specialista, del fisioterapista, dell'infermiere professionale, del logopedista e dell'insieme dei consulenti disponibili – cardiologo, internista, etc – finiscono per garantire un'assistenza personalizzata e verosimilmente di grande impatto su mortalità, disabilità residua, durata della degenza, costi, etc. Solo il computo complessivo di tutti questi possibili vantaggi potrà essere il vero indicatore della validità delle Stroke Unit, e in questo momento (e con questi modelli) esse sembrano grandemente vantaggiose. Anche i dati conclusivi dello studio Prosit potranno fornire esattamente la misura di quanto sia importante un approccio così specifico allo stroke per "guadagnare" in termini di indicatori di salute, ma ricordiamo che nelle esperienze delle Stroke Unit attualmente operative tale guadagno è già ben osservabile. La realizzazione di queste strutture deve pertanto rappresentare un *must*, per le Aziende Ospedaliere a tutti i livelli, per affrontare una problematica così complessa ed onerosa come l'ictus. ■