

Diagnosi di diabete mellito di tipo 2 e utilizzo di risorse sanitarie

Gulliford MC, Latinovic R, Charlton J.
Diabetes diagnosis, resource utilization, and health outcomes.
 Am J Manag Care 2008;14(1):32-8.

Contesto e obiettivi

Crescenti evidenze dimostrano che il diabete mellito di tipo 2 (DM) può essere prevenuto attraverso interventi sullo stile di vita e la terapia farmacologica. L'attenzione si è pertanto focalizzata sugli eventi che si verificano prima della diagnosi di DM. Durante il periodo prediagnosi, l'insorgenza della malattia potrebbe essere prevenuta o ritardata in alcuni soggetti. D'altra parte c'è ancora incertezza riguardo alle possibili giustificazioni di uno screening per DM o prediabete, anche perché la storia naturale precedente la diagnosi clinica è scarsamente conosciuta. L'evidenza di una maggiore richiesta di cure mediche pri-

ma dell'insorgenza manifesta del DM ha sollevato l'attenzione sull'importanza della diagnosi clinica. Essa è un evento incidentale con scarse conseguenze nel lento progredire delle condizioni che sono già presenti? In alternativa, essa si associa a una transizione a uno stato con più alta incidenza di esiti diabetici avversi?

Per rispondere a queste domande è stato disegnato lo studio che presentiamo, che si è posto l'obiettivo di determinare l'effetto di una diagnosi clinica di DM sull'utilizzazione delle risorse sanitarie e sugli esiti in termini di salute.

Metodi

Si tratta di uno studio di coorte prospettico. Sono stati coinvolti 197 ambulatori inglesi di Medicina Generale, che hanno valutato 4.974 soggetti (età media 62,8 anni; 52,2% uomini) con DM di tipo 2 e 9.948 soggetti non diabetici quali controlli. L'utilizzo di cure sanitarie e l'occorrenza di complicazioni sono stati stimati due anni prima e due anni dopo la diagnosi della malattia (Fig. 1).

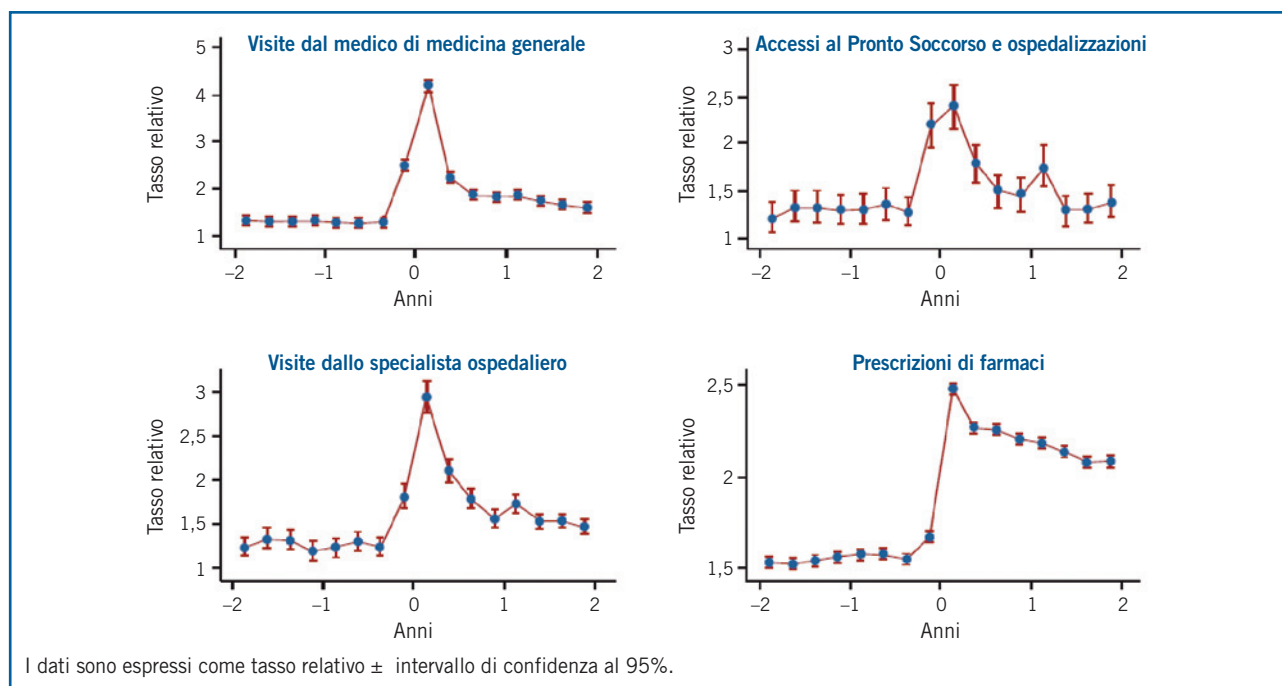


Figura 1 Tassi relativi trimestrali di utilizzo di cure sanitarie prima e dopo la diagnosi di diabete mellito confrontati con soggetti di controllo non diabetici

* Corrispondenza:
 Elena Tragni,
 Dipartimento di Scienze Farmacologiche,
 via Balzaretti 9, 20133 Milano,
 e-mail: elena.tragni@unimi.it

Risultati

Già nei 24 mesi precedenti la diagnosi di DM, le visite in cura primaria erano aumentate nei casi prediagnosi rispetto ai controlli (tasso relativo [RR] 1,31; intervallo di

confidenza, IC, al 95% 1,27-1,35) per consultazioni sanitarie in ospedale e in pronto soccorso, visite specialistiche e prescrizioni di farmaci. Alla diagnosi di DM, l'utilizzazione di tutte le forme di assistenza sanitaria era aumentata (RR 4,27; IC 95%: 4,17-4,36 per visite presso il proprio medico di famiglia; RR 2,49; IC 95%: 2,46-2,52 per prescrizioni di farmaci). Nel trimestre immediatamente successivo alla diagnosi, la richiesta di prestazioni era cresciuta per infarto miocardico acuto (RR 6,29; IC 95%: 2,69-14,73), eventi cerebrovascolari (RR 5,14; IC 95%: 3,37-7,84), malattia ischemica cardiaca (RR 3,65; IC 95%: 2,77-4,80) e disturbi nervosi periferici (RR 5,01; IC 95%: 2,81-8,95). La prima diagnosi di queste malattie era aumentata durante il periodo di 12 mesi a cavallo della data indice.

Commento

Una diagnosi clinica di DM è associata a un rilevante aumento della richiesta di cure sanitarie e a un incremento dell'occorrenza di malattie cardiache ischemiche, infarto miocardico, malattie cerebrovascolari e disturbi nervosi periferici di nuova diagnosi. Essa rappresenta un evento costoso in termini di utilizzo di risorse sanitarie e di eventi avversi conseguenti al diabete stesso. Tuttavia la natura dell'interazione tra servizi sanitari e individui malati è complessa. L'identificazione della malattia può mettere in contatto il servizio sanitario con il soggetto a cui può essere diagnosticato il DM. Per contro, una diagnosi di DM può portare al riscontro di condizioni di comorbidità che erano già presenti. In entrambi i casi saranno necessarie cure contestuali per il trattamento delle condizioni diagnosticate e per la prevenzione delle complicazioni future. Il presente studio rivela che la diagnosi di DM costituisce la fine di un processo tanto quanto l'inizio di un altro. Nell'evidenziare la morbilità e i costi associati alla diagnosi clinica, i risultati forniscono un ulteriore supporto alla strategia di determinazione precoce dello stato di diabete e prediabete.

Dati di utilizzo degli antibiotici nell'ambito del Progetto di sorveglianza europea del consumo di antimicrobici

Muller A, Coenen S, Monnet DL, Goossens H; ESAC Project Group.

European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe, 1998-2005.

Euro Surveill 2007;12(10):E071011.1.

Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H; ESAC Project Group.

European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): data collection performance and methodological approach.

Br J Clin Pharmacol 2004;58(4):419-28.

Contesto e obiettivi

Il consumo di antibiotici è probabilmente il principale responsabile dello sviluppo della resistenza a questi farmaci. Molto si è insistito sulla necessità di ridurre l'uso eccessivo; nonostante ciò, i consumi e, quindi, la resistenza sono in continua progressione. In particolare, negli Stati dell'Europa meridionale la resistenza sta raggiungendo livelli allarmanti.

Per prevenire l'espansione di tale quadro e per promuovere un corretto utilizzo degli antibiotici, nel 1999 è diventato operativo lo *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS) e nel 2001 la Commissione Europea ha varato il progetto *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC). Scopo del progetto era recuperare dati validi e confrontabili sull'uso degli antibiotici in Europa da fonti di pubblico accesso e valutare il trend temporale di esposizione.

Il progetto ESAC raccoglie i dati sul consumo di antimicrobici in ambito ambulatoriale e ospedaliero in 34 Stati europei; gli articoli presentati forniscono i dati sull'utilizzo extraospedaliero degli antimicrobici e l'analisi dei trend per il periodo 1998-2005.

Raccolta dei dati

I dati sono stati raccolti dal 1997, secondo la classificazione Anatomica Terapeutica Chimica (ATC) e l'unità di misura DDD (*Defined Daily Dose*). La versione ATC/DDD del 2004 è stata usata per i dati del periodo 1997-2003, la versione del 2005 per i dati del 2004 e la versione del 2006 per i dati del 2005. Per la standardizzazione, i dati sull'impiego degli antibiotici (antimicrobici per uso sistemico, ATC J01) sono stati riportati in DDD per 1.000 abitanti/giorno (DID).

Risultati

Nel 2005, dati affidabili sull'utilizzazione extraospedaliera di antibiotici sono stati forniti da 28 Paesi. Bulgaria, Grecia e Islanda hanno riportato dati sull'impiego totale, per esempio uso combinato in Medicina Generale e in ospedale. Il consumo complessivo di antibiotici variava da 9,2 DID nella Federazione Russa (solo sul territorio) a 34,7 DID in Grecia (uso totale). La mediana per gli Stati che hanno riportato soltanto i dati ambulatoriali era di 18,1 DID. La classe antibiotica maggiormente impiegata era quella delle penicilline, con una quota $\geq 45\%$ in metà degli Stati. La seconda tra le classi più usate era quella delle macrolidi-lincosamidi-streptogramine o quella delle tetracicline, tranne per 5 Paesi nei quali era quella delle cefalosporine o altri beta-lattami (Belgio, Croazia, Israele e Lussemburgo) o quella delle sulfonamidi e trimetoprim (Federazione Russa).

Dal 1998 al 2005, 29 Stati hanno fornito dati attendibili relativi all'utilizzo extraospedaliero di antibiotici di almeno un anno. Tra queste 29 nazioni, 18 hanno riportato i dati per ogni anno dell'intero periodo di osservazione. I dati relativi al 1998 sono stati ricevuti da 20 Paesi e 28 hanno riportato i dati del 2005. Un confronto tra i dati del 2005 e quelli degli anni precedenti non ha mostrato

grandi differenze nella classifica dei vari Paesi in riferimento all'uso totale di antibiotici, né all'uso relativo delle diverse classi. In Grecia (dove i dati dal 2004 al 2005 includono l'uso ospedaliero), così come in Croazia, Danimarca e Irlanda, l'impiego extraospedaliero degli antibiotici è aumentato, mentre una riduzione è stata osservata in 6 nazioni: Belgio, Repubblica Ceca, Francia, Slovacchia, Slovenia e Svezia.

Commento

I trend osservati nell'uso extraospedaliero degli antibiotici, espresso come DID, sono probabilmente dovuti per lo più a vere variazioni nella frequenza della loro prescrizione nella popolazione generale. Molti Stati hanno fornito dati dalla stessa fonte durante gli otto anni di studio. Inoltre, il bias metodologico derivante dal ricorso a diverse versioni ATC/DDD (2004, 2005 e 2006) è assai limitato, dal momento che queste versioni non si differenziavano per le DDD assegnate ai principi attivi più importanti. Sono state stabilite, infatti, nuove DDD solo per farmaci nuovi e poco utilizzati.

Dati recenti riportati dalla Grecia per gli anni 2004 e 2005 includono l'uso di antibiotici in ambito ospedaliero ed extraospedaliero. Dati precedenti dell'ESAC mostrano che nel 2002 l'uso ospedaliero di antibiotici negli Stati europei era in media di circa 2 DID e in Grecia di 2,2 DID. Una stima grossolana dell'impiego extraospedaliero degli antibiotici, ottenuta sottraendo la media d'uso in ospedale dall'uso totale, mostra che l'uso extraospedaliero di antibiotici in Grecia era infatti il più alto in Europa nel 2004 e nel 2005.

Molte nazioni sono simili per quanto riguarda le variazioni a breve e a lungo termine nell'utilizzo di antibiotici. In primo luogo, in molti Stati esso era più basso nel 2004 rispetto al 2003. Ciò può in parte spiegarsi con l'assenza di un'influenza epidemica rilevante durante il 2004 in quei Paesi. In secondo luogo, in 10 Stati su 29, che hanno riportato almeno un anno di dati attendibili, l'uso extraospedaliero degli antibiotici era aumentato o diminuito nel periodo 1998-2005.

Tuttavia, il trend nell'impiego degli antibiotici espresso in DID può non riflettere completamente il trend di frequenza di prescrizione di questi farmaci. In Belgio, per esempio, le variazioni nell'atteggiamento prescrittivo hanno portato a DID più alte a causa di un maggiore dosaggio di alcune prescrizioni: il dosaggio di amoxicillina o di amoxicillina-acido clavulanico era aumentato allo scopo di eradicare lo *S. pneumoniae*, resistente alla penicillina, e si è iniziato a usare i fluorochinoloni in minor misura per il trattamento delle infezioni del tratto urinario e maggiormente per la terapia delle infezioni del tratto respiratorio, che richiede un dosaggio superiore. Perciò, il numero di prescrizioni può essere diminuito più di quanto indicato dai valori di DID e l'impatto delle campagne di salute pubblica miranti a ridurre l'esposizione della popolazione agli antibiotici può essere sottostimato.

Dati affidabili longitudinali sull'uso degli antibiotici, provenienti da un sistema controllato e convalidato di sorve-

glianza, consentono il confronto tra Stati e la valutazione dei trend europei. Molti Paesi hanno riportato un aumento o una riduzione a lungo termine nell'impiego extraospedaliero degli antibiotici. È interessante il fatto che su 6 Paesi con un trend decrescente per il periodo di studio, 4 hanno applicato un programma a livello nazionale per controllare la resistenza degli antimicrobici e per migliorare l'utilizzo razionale degli antibiotici. La consapevolezza della resistenza agli antimicrobici dovrebbe consolidarsi in tutta l'Unione Europea, soprattutto in quei Paesi caratterizzati da un uso considerevole di tali farmaci.

Rimborso totale della spesa per farmaci e aderenza alla terapia dopo infarto miocardico: un approccio costo-efficace

Choudhry NK, Patrick AR, Antman EM, Avorn J, Shrank WH.

Cost-effectiveness of providing full drug coverage to increase medication adherence in post-myocardial infarction Medicare beneficiaries.

Circulation 2008;117(10):1261-8.

Contesto e obiettivi

Le linee guida pratiche raccomandano che tutti i pazienti con infarto miocardico acuto (IMA) ricevano una terapia con un beta-bloccante, un ipolipemizzante, un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitore), un bloccante del recettore per l'angiotensina e aspirina, a meno di controindicazioni. È stato stimato che l'assunzione in combinazione di questi farmaci riduce il rischio di morte per malattie coronariche dell'80% rispetto al placebo.

Sebbene i tassi di prescrizione di tali farmaci alla dimissione ospedaliera siano aumentati significativamente, la successiva aderenza a lungo termine alla terapia continua a essere scarsa. Per esempio, solo il 46% dei pazienti con malattie coronariche riporta un uso consistente di beta-bloccanti nell'anno successivo all'IMA, e soltanto il 50% è aderente alla terapia con statine. I tentativi messi in atto per migliorare l'aderenza hanno spesso ottenuto risultati deludenti. L'eliminazione dei costi non rimborsabili per i pazienti potrebbe essere una strategia efficace per promuovere l'aderenza alla terapia.

L'assicurazione Medicare offre livelli più modesti di copertura dei costi dei farmaci rispetto a quanto offerto tipicamente dalle assicurazioni commerciali; pertanto, il bilanciamento tra i costi risparmiati per il miglioramento degli esiti post-IMA e l'aumento dei costi per una spesa maggiore di copertura dei farmaci può essere molto differente per quest'importante assicurazione sanitaria nazionale finanziata da fondi pubblici. Inoltre i beneficiari di Medicare hanno più probabilità, una volta entrati nel programma, di restarvi per tutta la vita, a differenza degli altri assicurati, che cambiano spesso compagnia e non possono godere finanziariamente dei benefici sanitari che si accumulano a lungo termine.

L'obiettivo dello studio presentato era stimare il rapporto costo/efficacia della copertura totale di aspirina, beta-bloccanti, ACE-inibitori o bloccanti del recettore dell'angiotensina e statine (farmacoterapia combinata) in soggetti arruolati in un programma Medicare di beneficio farmacologico dopo IMA.

Metodi e risultati

È stato creato un modello di costo/efficacia di Markov per stimare il rapporto costo/efficacia incrementale della copertura totale della farmacoterapia combinata in beneficiari di Medicare rispetto ai destinatari del programma Medicare Parte D con copertura tradizionale. Le analisi sono state condotte da una prospettiva sociale e considerando un orizzonte temporale di tutta la vita. In un'analisi di sensibilità, sono state ripetute le analisi dalla prospettiva Medicare.

Nel modello, i beneficiari Medicare postinfartuati che ricevevano la copertura tradizionale dei farmaci prescritti nel programma Parte D vivevano mediamente 8,21 anni aggiustati per la qualità di vita (Tab. 1) dopo l'evento iniziale, comportando costi sanitari correlati alla patologia coronarica pari a circa 114.000 dollari. Coloro che ricevevano una copertura delle prescrizioni senza importo deducibile o partecipazione ai costi vivevano mediamente 8,56 anni aggiustati per la qualità di vita, comportando costi sanitari correlati alla patologia coronarica pari a circa 111.600 dollari. Rispetto alla copertura tradizionale, la copertura totale della terapia di prevenzione secondaria postinfarto portava a un'aspettativa di vita attiva più lunga (0,35 anni aggiustati per la qualità di vita) e a un minor uso di risorse (2.500 dollari circa). Dalla prospettiva di Medicare, la copertura totale della terapia era altamente costo-efficace (7.182 dollari/anni aggiustati per la qualità di vita) ma non portava a un risparmio.

Commento

Le analisi suggeriscono che, da una prospettiva sociale, la copertura totale della terapia di prevenzione secondaria postinfarto a beneficiari Medicare potrebbe avere un impatto favorevole sia sulla vita sia sui costi sanitari, attraverso un aumento dell'aderenza alla terapia.

L'ictus ricorrente è più probabile in soggetti in prevenzione secondaria o con eventi ischemici ricorrenti che non rispondono ad aspirina

Gengo FM, Rainka M, Robson M, et al.

Prevalence of platelet nonresponsiveness to aspirin in patients treated for secondary stroke prophylaxis and in patients with recurrent ischemic events.

J Clin Pharmacol 2008;48(3):335-43.

Contesto e obiettivi

Una review molto recente [Crescente M, Di Castelnuovo A, Iacoviello L, et al. Response variability to aspirin as assessed by the platelet function analyzer (PFA)-100. A systematic review. Thromb Haemost 2008;99(1):14-26] ha stabilito che la prevalenza media di soggetti non responder ad aspirina è del 27%. Questo significa che in più di 1 soggetto su 4 che assumono aspirina l'effetto antiplastrinico non si esplica come atteso.

Un nuovo studio ha dimostrato che circa il 20% dei pazienti con ictus ha una risposta piastrinica non adeguata alla dose standard di aspirina e i pazienti interessati da ictus ricorrenti sono, con probabilità molto maggiore, non responder rispetto a quelli che hanno un evento ischemico non ricorrente.

Per confermare questa evidenza occorrerebbe uno studio che dimostri come il cambiamento del trattamento verso un farmaco differente o l'utilizzo di dosi più alte di aspirina riduca effettivamente gli eventi clinici. In attesa di tale studio bisognerebbe valutare i pazienti per la capacità di risposta ad aspirina e trattare quanti risultano non responder con una terapia modificata.

Una metanalisi di tutti gli studi sulla resistenza ad aspirina, pubblicata a febbraio 2008 su BMJ (si veda il riassunto in coda), ha anch'essa evidenziato che il rischio di eventi ischemici aumenta nei pazienti non responder.

Nel lavoro segnalato, Gengo *et al.* spiegano che l'uso cronico di aspirina riduce del 25% il rischio di ictus ricorrenti, ma l'occorrenza di nuovi eventi cerebrali ischemici in pazienti che assumono il farmaco ("fallimento clinico di aspirina") continua a rappresentare un problema im-

Tabella 1 Risultati complessivi di un caso di base e dalla prospettiva Medicare

	Caso di base			Caso Medicare		
	Copertura attuale	Copertura totale	Differenza	Copertura attuale	Copertura totale	Differenza
Costi* (in dollari)						
Prescrizione di farmaci	4.595	6.450	1.855	1.700	6.450	4.750
Sanitari	109.411	105.103	-4.308	92.883	90.644	-2.239
Totali	114.006	111.553	-2.453	94.583	97.094	2.512
Efficacia (QALYs)	8,21	8,56	0,35	8,21	8,56	0,35
Rapporto costo/efficacia incrementale (dollari/QALYs)	Dominante†			7.182		

* I costi futuri e i QALYs sono stati scontati a un tasso annuo del 3%.
† Una strategia dominante risparmia vite e denaro.
Legenda: QALYs = Quality Adjusted Life Years.

portante. Un fattore che può contribuire agli eventi ricorrenti potrebbe essere, quindi, la non risposta piastrinica ad aspirina, che è stata riportata occorrere con frequenza variabile dal 5 al 50% dei pazienti trattati, a seconda delle differenze nella tipologia considerata e nelle metodologie utilizzate per determinare la risposta alla terapia.

A tale scopo si è voluto valutare la prevalenza di non responder ad aspirina in 635 pazienti consecutivi, arruolati nell'arco di 29 mesi e trattati per la profilassi secondaria dell'ictus, e confrontare i pazienti con eventi ricorrenti con quelli senza eventi durante la terapia con il farmaco.

Metodi e risultati

Sono state raccolte informazioni riguardanti gli eventi ischemici, i fattori di rischio e i farmaci. L'aggregazione piastrinica in risposta a collagene e acido arachidonico è stata usata per determinare la risposta delle piastrine ad aspirina. 129 (20%) pazienti sono risultati non responder. 87 (13%) mostravano il fallimento clinico (presentavano nuovi sintomi ischemici focali mentre assumevano aspirina).

Dei pazienti con nuovi eventi ischemici, 57 (66%) erano stati classificati come non responder. L'*odds ratio* (OR) per la resistenza piastrinica ad aspirina in pazienti con eventi ricorrenti era 14,25 (IC 95%: 8,5-23,7; $p < 0,5$).

Commento

Gli autori concludono che questi risultati sono fortemente suggestivi della rilevanza clinica della resistenza piastrinica ad aspirina in termini di sua correlazione con il fallimento della terapia nella profilassi di eventi ischemici ricorrenti. Dei pazienti responder, solo il 5% aveva subito un ictus ricorrente durante la terapia.

L'analisi di regressione logistica ha mostrato che la malattia coronarica e l'uso concomitante di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o di dipiridamolo hanno aumentato la probabilità di resistenza ad aspirina, mentre l'uso concomitante di clopidogrel ha incrementato la risposta piastrinica ad aspirina.

I pazienti più giovani all'occorrenza del primo ictus sono anche quelli a rischio più alto di resistenza ad aspirina. Essi hanno un turnover più veloce delle piastrine, quindi l'effetto dell'aspirina viene superato più rapidamente.

Un altro aspetto da considerare è la variabilità giornaliera della risposta ad aspirina. In questo lavoro i test sono stati ripetuti in 86 pazienti ed è stato rilevato che solo il 2,3% dei soggetti esibiva una diversa risposta, suggerendo che la risposta piastrinica non è poi così variabile.

Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. **Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis.** *BMJ* 2008;336(7637):195-8.

Obiettivo dello studio era determinare se esiste una relazione tra la resistenza ad aspirina e gli esiti clinici in pazienti con malattie cardiovascolari. Sono state condotte una review sistematica e una metanalisi. A questo scopo sono state effettuate una ricerca nella letteratura elettronica senza restrizioni di lingua in quattro database e una ricerca manuale di bibliografia per altri articoli rilevanti. I criteri di inclusione comprendevano un test per la responsività piastrinica ed esiti clinici. La resistenza all'aspirina è stata valutata utilizzando diversi test di funzionalità delle piastrine.

Sono stati identificati 20 studi, per un totale di 2.930 pazienti. Molti studi utilizzavano schemi terapeutici definiti per l'aspirina, con dosaggi di 75-325 mg al giorno, e 6 studi includevano la terapia antiplastrinica aggiuntiva. L'aderenza è stata stabilita direttamente per 14 studi e attraverso telefonata o intervista per 3.

In 3 studi le informazioni erano insufficienti per valutare l'aderenza. Complessivamente, 810 pazienti (28%) sono stati classificati come aspirino-resistenti.

Un evento cardiovascolare si è verificato nel 41% dei pazienti (OR 3,85; IC 95%: 3,08-4,80), il decesso nel 5,7% (OR 5,99; IC 95%: 2,28-15,72) e una sindrome coronarica acuta nel 39,4% (OR 4,06; IC 95%: 2,96-5,56). I pazienti aspirino-resistenti non traevano benefici da altri trattamenti antiplastrinici.

In conclusione, i pazienti resistenti ad aspirina sono ad alto rischio di morbilità cardiovascolare clinicamente importante a lungo termine rispetto ai pazienti sensibili all'aspirina.