

## Trend temporali nell'uso di farmaci antipertensivi negli Stati Uniti

Delaney JA, McClelland RL, Furberg CD, et al.  
**Time trends in the use of anti-hypertensive medications: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.**  
*Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18(9):826-32.

L'ipertensione non controllata è una potenziale causa dell'aumento di mortalità e morbilità cardiovascolare. È stimato che circa metà dei decessi dovuti a malattie coronariche può essere attribuita a uno scarso controllo della pressione sanguigna. Per trattare l'ipertensione vengono utilizzate differenti classi di farmaci. Le linee guida si sono evolute nel tempo, soprattutto per quanto riguarda l'agente ipertensivo raccomandato come farmaco di prima scelta. Precedenti report hanno suggerito che nuove evidenze sull'efficacia comparativa di differenti classi di farmaci provenienti da trial randomizzati controllati (RCT) non sempre comportano un cambiamento nelle decisioni che il medico deve intraprendere in relazione alla scelta della terapia antipertensiva di prima linea.

L'obiettivo dello studio era valutare l'associazione tra l'evidenza emersa nel dicembre 2002 dall'*Anti-hypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) e l'uso di trattamenti antipertensivi in una coorte multi-etnica.

Il *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) è uno studio di coorte prospettico che ha coinvolto 6.814 individui adulti di quattro gruppi etnici differenti. Sono stati

effettuati quattro esami alle seguenti date: il basale, tra luglio 2000 e aprile 2002; il primo esame al follow-up (visita 2), tra settembre 2002 e gennaio 2004 (circa 24 mesi); il secondo esame (visita 3), tra marzo 2004 e luglio 2005 (circa 18 mesi); il terzo esame (visita 4), tra settembre 2005 e giugno 2007 (circa 18 mesi). Erano esclusi dallo studio gli utilizzatori di terapie antipertensive al basale. Sono stati analizzati i cambiamenti temporali nelle classi di trattamento riportati come prevalenza di nuovi utilizzatori delle varie cure antipertensive.

Dopo l'esclusione degli individui in terapia antipertensiva al basale, al 32% dei nuovi utilizzatori di farmaci antipertensivi è stato prescritto un diuretico alla visita 2. La pubblicazione dello studio ALLHAT è stata associata a un conseguente aumento della proporzione di nuovi utilizzatori che assumevano diuretici in visita 3 rispetto alla visita 2 (rischio relativo [RR] 1,31; IC 95% 1,09-1,59). Dopo il report tratto dall'ALLHAT, la proporzione di utilizzatori di diuretici alla visita 3 è aumentata al 44% (inizio dell'assunzione nel 2004) e al 39% alla visita 4 (inizio nel 2005). Questo aumento nella prevalenza d'uso di diuretici tra i nuovi utilizzatori di trattamenti antipertensivi è diminuita leggermente, ma poteva essere ancora individuato alla visita 4, sempre rispetto alla visita 2 (RR 1,28; IC 95% 1,04-1,57). I risultati sono illustrati nelle **Tabb. 1-3**. Questo studio indica che la diffusione dei risultati di RCT e la conseguente revisione delle linee guida cliniche possono influenzare la scelta del tipo di trattamento di prima linea in una coorte multi-etnica su base di popolazione. Gli autori del presente studio asseriscono che è comunque importante assicurare che il trend post-ALLHAT,

**Tabella 1** Prevalenza di utilizzo dei farmaci antipertensivi e valori registrati di pressione arteriosa per uomini/donne e utilizzatori/nuovi utilizzatori alle visite 1 e 2 (dati tratti dal *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*)

	Donne		Uomini	
	Utilizzatori (N = 989)	Nuovi utilizzatori (N = 224)	Utilizzatori (N = 875)	Nuovi utilizzatori (N = 217)
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	133,9	131,2	129,2	126,6
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	69,5	68,4	73,5	72,9
<b>Antipertensivi</b>				
ACE-I (%)	35,8	26,3	47,2	48,8
CCB (%)	37,7	17,0	36,0	14,3
Diuretici (%)	53,3	37,5	38,1	24,9
Beta-bloccanti (%)	33,5	34,8	30,1	27,7
Vasodilatatori (%)	4,3	1,3	22,1	10,6
Numero di classi di farmaci antipertensivi	1,65	1,17	1,73	1,26
Utilizzatori di più farmaci (%)	44,3	0	45,5	0

Legenda: ACE-I = ACE-inibitori; CCB = bloccanti i canali del calcio.

\* Corrispondenza:

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

**Tabella 2** Confronto della proporzione di utilizzo per classi di farmaci tra i nuovi utilizzatori di antipertensivi a ogni visita, nell'ambito dei partecipanti che completavano tutte e quattro le visite previste dallo studio\* (dati tratti dal *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*)

	Visita 2 (tutti i partecipanti)	Visita 3**	Visita 4
<b>Numero di nuovi utilizzatori (%)</b>	359	278	241
ACE-I	130 (36%)	83 (30%)	78 (32%)
CCB	56 (16%)	44 (16%)	37 (15%)
Diuretici	115 (32%)	122 (44%)	93 (39%)
Beta-bloccanti	109 (30%)	89 (32%)	80 (33%)
Vasodilatatori	20 (6%)	18 (6%)	14 (6%)
<b>Donne, numero di nuovi utilizzatori (%)</b>	183	145	119
ACE-I	46 (25%)	41 (28%)	34 (29%)
CCB	30 (16%)	21 (14%)	21 (18%)
Diuretici	72 (39%)	67 (46%)	48 (40%)
Beta-bloccanti	61 (33%)	51 (35%)	38 (32%)
Vasodilatatori	3 (2%)	0 (0%)	2 (2%)
<b>Uomini, numero di nuovi utilizzatori (%)</b>	176	133	122
ACE-I	84 (48%)	42 (32%)	44 (36%)
CCB	26 (15%)	23 (17%)	16 (13%)
Diuretici	43 (24%)	55 (41%)	45 (37%)
Beta-bloccanti	48 (27%)	38 (29%)	42 (34%)
Vasodilatatori	17 (10%)	18 (14%)	12 (10%)

\* Nelle Tab. 2 e 3 il numero dei partecipanti è inferiore per una perdita al follow-up dopo la visita 2.

\*\* Questi sono i primi nuovi utilizzatori post-ALLHAT.

Legenda: ACE-I = ACE-inibitori; CCB = bloccanti i canali del calcio.

**Tabella 3** Rischi relativi (RR) dei partecipanti che assumevano classi differenti di farmaci confrontando i nuovi utilizzatori alle visite 3 e 4 (post-ALLHAT) con i nuovi utilizzatori alla visita 2 (pre-ALLHAT) (dati tratti dal *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*)

	Donne		Uomini	
	RR aggiustato*	IC 95%	RR aggiustato*	IC 95%
<b>Visita 3 vs visita 2 (N = 5.492)</b>				
ACE-I	1,03	0,72-1,45	0,64	0,49-0,84
CCB	0,88	0,53-1,47	1,25	0,78-2,02
Diuretici	1,09	0,86-1,38	1,65	1,21-2,25
Beta-bloccanti	0,97	0,72-1,31	0,92	0,66-1,30
<b>Visita 4 vs visita 2 (N = 5.033)</b>				
ACE-I	1,12	0,78-1,61	0,74	0,57-0,97
CCB	0,98	0,59-1,63	1,00	0,53-1,75
Diuretici	1,08	0,82-1,42	1,48	1,06-2,08
Beta-bloccanti	0,80	0,58-1,10	1,13	0,80-1,58

\* Aggiustato per età, etnia, pressione arteriosa sistolica e diastolica al basale, tolleranza al glucosio, diabete e numero di classi di farmaci.

Legenda: ACE-I = ACE-inibitori; CCB = bloccanti i canali del calcio.

verso un aumentato trattamento di prima linea con diuretici a basse dosi nei pazienti di sesso maschile, venga mantenuto.

### Aderenza ottimale alla terapia con agenti antipertensivi e riduzione del rischio di insufficienza cardiaca

Perreault S, Dragomir A, White M, Lalonde L, Blais L, Bérard A.

**Better adherence to antihypertensive agents and risk reduction of chronic heart failure.**

J Intern Med 2009;266(2):207-18.

Le malattie cardiovascolari sono responsabili dei costi elevati di utilizzo delle risorse sanitarie nei Paesi più industrializzati. L'insufficienza cardiaca cronica (*Chronic Heart Failure*, CHF) è un grave problema di salute pubblica ed è ampiamente prevenibile, prima di tutto attraverso il controllo della pressione arteriosa e di altri fattori di rischio vascolari quali diabete, dislipidemia e obesità. Durante gli ultimi 10 anni vi sono stati significativi cambiamenti nella gestione di CHF. Questi miglioramenti si sono concentrati su una parte di popolazione che aveva una funzione sistolica ridotta, corrispondente a circa il 50-75% del totale dei pazienti con CHF.

L'ipertensione rappresenta il più potente fattore di rischio modificabile per CHF. L'utilizzo di ACE-inibitori riduce il rischio di CHF del 18% a confronto con il placebo. Gli effetti di questi farmaci non differiscono significativamen-

te da quelli di diuretici o beta-bloccanti. D'altronde, non si è evidenziato un chiaro effetto dei bloccanti i canali del calcio (CCB) o dei regimi terapeutici caratterizzati da bassi target di pressione arteriosa. Inoltre, a confronto con i regimi standard, i bloccanti il recettore dell'angiotensina (ARB) riducono il rischio di CHF del 16%. Nonostante tutte le evidenze disponibili, sussiste ancora una discrepanza tra le raccomandazioni delle linee guida e la pratica clinica. La non aderenza alla terapia con gli agenti antipertensivi (AH) contribuisce fortemente a tale discrepanza e rappresenta un fattore di rischio prevenibile di morbilità e mortalità cardiovascolare.

Non è noto l'impatto dei cambiamenti nei pattern di utilizzo di agenti antipertensivi sulla CHF. Lo scopo di questo studio, su base di popolazione, è stato valutare a quali differenti pattern di utilizzo di AH sia associata l'occorrenza di CHF.

È stata costituita una coorte di 82.320 pazienti impiegando il database *Régie de l'assurance maladie du Québec*. Erano idonei per lo studio i pazienti con le seguenti caratteristiche: età compresa tra 45 e 85 anni, nessuna storia di malattie cardiovascolari e trattamento recente con AH tra il 1999 e il 2004. Per studiare l'insorgenza della CHF è stato applicato un disegno caso-controllo innestato. Ogni caso di CHF è stato appaiato per età e durata del fol-

low-up fino a un massimo di 15 controlli selezionati casualmente. Il livello di aderenza è stato riportato come *Medication Possession Ratio* (MPR). Sono stati impiegati i modelli di regressione logistica condizionale per stimare il rate ratio (RR) di CHF aggiustato per differenti covariate. L'età media dei pazienti era pari a 65 anni; il 37% erano uomini; l'8% diabetici, il 19% dislipidemic; il tempo medio di follow-up era di 2,7 anni.

Un livello elevato di aderenza alla terapia (95%) con AH, confrontato con un livello basso di aderenza (60%), era associato a una riduzione supplementare di eventi CHF (RR 0,89; IC 95% 0,80-0,99) (Tab. 4). I fattori di rischio per CHF erano: assistenza sociale, diabete, dislipidemia, alto score per malattie croniche e sviluppo di una condizione cardiovascolare patologica durante il follow-up.

Questo studio mostra che, in prevenzione primaria, una buona aderenza al trattamento con agenti antipertensivi si associa a una riduzione significativa del rischio di CHF; tuttavia, per ottimizzare i benefici, l'aderenza alla terapia farmacologica necessita di essere ulteriormente migliorata perché è un fattore chiave per determinare il successo di diversi approcci terapeutici. Di conseguenza, maggiore attenzione dovrebbe essere riservata alla valutazione dell'aderenza farmacologica, che andrebbe contemplata nella pratica clinica.

**Tabella 4** Rate ratio (RR)\* per l'insufficienza cardiaca

	RR (IC 95%)	
	Casi insorti al primo anno di follow-up e loro controlli	Casi insorti dopo il primo anno di follow-up e loro controlli
Aderenza agli agenti antipertensivi		
< 80%	Riferimento	Riferimento
≥ 80%	1,04 (0,85-1,29)	0,89 (0,80-0,99)
Sesso (uomini vs donne)	0,94 (0,81-1,08)	1,06 (0,97-1,16)
Assistenza sociale (sì vs no)	1,72 (1,34-2,20)	1,34 (1,14-1,58)
Monoterapia	Riferimento	Riferimento
Doppia terapia	1,77 (1,51-2,08)	1,36 (1,24-1,49)
Tripla terapia	2,18 (1,42-3,34)	1,77 (1,51-2,07)
Malattie coronariche al follow-up (vs no)	7,42 (5,79-9,52)	4,15 (3,60-4,77)
Malattie cerebrovascolari al follow-up (vs no)	3,76 (2,25-6,28)	2,47 (1,90-3,19)
Arteriopatia periferica al follow-up (vs no)	4,52 (2,52-8,12)	1,82 (1,29-2,58)
Altri eventi cardiovascolari al follow-up (vs no)	6,05 (4,69-7,81)	3,70 (3,22-4,25)
Eventi cardiovascolari ≥ 2 (vs no)	19,57 (19,57-33,36)	7,66 (6,80-8,64)
No diabete	Riferimento	Riferimento
Diabete diagnosticato e non trattato	1,19 (0,85-1,67)	1,10 (0,92-1,31)
Trattamenti recenti per diabete mellito	1,71 (1,23-2,37)	1,75 (1,31-2,33)
Aderenza agli agenti antidiabetici < 80%	3,69 (2,42-5,63)	1,96 (1,57-2,44)
Aderenza agli agenti antidiabetici ≥ 80%	1,66 (1,21-2,27)	2,03 (1,76-2,34)
No dislipidemia	Riferimento	Riferimento
Dislipidemia diagnosticata e non trattata	0,47 (0,27-0,83)	0,89 (0,69-1,14)
Trattamenti recenti per dislipidemia	0,95 (0,77-1,69)	1,43 (1,22-1,66)
Aderenza agli agenti ipolipemizzanti < 80%	0,90 (0,60-1,34)	0,97 (0,83-1,14)
Aderenza agli agenti ipolipemizzanti ≥ 80%	0,67 (0,51-0,88)	0,76 (0,68-0,86)
Malattie respiratorie (sì vs no)	1,69 (1,43-2,00)	1,80 (1,63-1,97)
Farmaci antidepressivi (sì vs no)	1,12 (0,89-1,40)	1,07 (0,94-1,21)
Farmaci ansiolitici (sì vs no)	1,25 (1,08-1,44)	1,16 (1,05-1,28)
Score per malattie croniche (≥ 4 vs < 4)	1,85 (1,54-2,22)	2,16 (1,95-2,41)

\* Il modello è stato aggiustato per differenti covariate.

## Correlazione tra tiazolidinedioni e fratture in uomini e donne

Dormuth CR, Carney G, Carleton B, Bassett K, Wright JM.

### Thiazolidinediones and fractures in men and women.

Arch Intern Med 2009;169(15):1395-402.

Le fratture rappresentano una causa importante di morbidità e mortalità, richiedono cure sanitarie adeguate e determinano un elevato costo sociale. I pazienti con diabete di tipo 2, malgrado abbiano una densità ossea maggiore, sembrano presentare un rischio più alto di fratture e cadute. Fattori associati alla patologia diabetica o alle terapie per contrastarla potrebbero aumentare effettivamente il rischio di fratture. Sebbene sia stato argomentato che l'uso di farmaci ipoglicemizzanti possa ridurre l'associazione tra diabete e fratture, una recente metanalisi

di trial randomizzati sui tiazolidinedioni (TZD) (inibitori del recettore PPAR [*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*]-gamma), rosiglitazone e pioglitazone, concludeva che questi farmaci raddoppiano il rischio nelle donne, ma non negli uomini. Studi osservazionali hanno anch'essi mostrato una correlazione tra utilizzo di TZD e fratture. Uno studio condotto sul database inglese di Medicina Generale ha rilevato un aumentato rischio di fratture associato all'esposizione a rosiglitazone e pioglitazone.

Poiché un altro studio osservazionale ha dimostrato questo effetto a carico dei TZD, ma non della metformina, si è ipotizzato che esso dipenda da un'azione diretta dei TZD sul metabolismo osseo. Studi sull'uomo dovrebbero quindi dimostrare che questa classe di farmaci può diminuire la formazione di tessuto osseo e/o accelerarne la perdita. È stato effettuato uno studio prospettico di coorte su 84.339 pazienti nella Columbia Britannica (Canada) che avessero iniziato il trattamento con un TZD o una sulfoni-

**Tabella 5** Hazard ratio (HR) per le fratture associate al trattamento con tiazolidinedioni o sulfoniluree in pazienti diabetici (1998-2007)

Gruppi e tipologie di fratture	Tiazolidinedioni		Pioglitazone		Rosiglitazone	
	HR aggiustato (IC 95%)	p	HR aggiustato (IC 95%)	p	HR aggiustato (IC 95%)	p
<b>Uomini e donne</b>						
<b>Periferiche – Durata dell'esposizione (anni)</b>						
Qualsiasi	1,28 (1,10-1,48)	0,001	1,68 (1,36-2,08)	< 0,001	1,09 (0,91-1,32)	0,34
< 1	1,14 (0,92-1,42)	0,22	1,58 (1,16-2,14)	0,004	0,95 (0,72-1,25)	0,72
1-< 2	1,31 (0,97-1,77)	0,07	1,51 (0,94-2,40)	0,09	1,23 (0,85-1,77)	0,27
> 2	1,48 (1,15-1,90)	0,002	2,01 (1,39-2,91)	< 0,001	1,25 (0,90-1,73)	0,19
<b>Tutte – Durata dell'esposizione (anni)</b>						
Qualsiasi	1,28 (1,12-1,45)	< 0,001	1,51 (1,25-1,84)	< 0,001	1,17 (1,00-1,37)	0,053
< 1	1,12 (0,92-1,35)	0,25	1,51 (1,15-1,98)	0,003	0,94 (0,74-1,20)	0,617
1-< 2	1,31 (1,01-1,70)	0,04	1,31 (0,85-2,02)	0,22	1,33 (0,98-1,81)	0,071
> 2	1,55 (1,24-1,93)	< 0,001	1,69 (1,19-2,42)	0,004	1,47 (1,12-1,93)	0,006
<b>Uomini</b>						
<b>Periferiche – Durata dell'esposizione (anni)</b>						
Qualsiasi	1,20 (0,96-1,50)	0,10	1,61 (1,18-2,20)	0,003	1,00 (0,75-1,34)	0,98
< 1	1,17 (0,86-1,58)	0,32	1,61 (1,05-2,47)	0,03	0,96 (0,64-1,43)	0,83
1-< 2	1,21 (0,75-1,93)	0,44	1,39 (0,67-2,85)	0,37	1,15 (0,65-2,05)	0,63
> 2	1,26 (0,85-1,88)	0,25	1,79 (1,03-3,10)	0,04	0,98 (0,57-1,69)	0,94
<b>Tutte – Durata dell'esposizione (anni)</b>						
Qualsiasi	1,15 (0,95-1,40)	0,14	1,36 (1,03-1,81)	0,033	1,04 (0,82-1,32)	0,73
< 1	1,09 (0,84-1,42)	0,52	1,44 (0,99-2,11)	0,06	0,93 (0,66-1,30)	0,67
1-< 2	1,16 (0,77-1,74)	0,48	1,00 (0,49-2,04)	< 0,99	1,28 (0,80-2,04)	0,30
> 2	1,27 (0,91-1,79)	0,16	1,49 (0,89-2,48)	0,13	1,08 (0,69-1,70)	0,72
<b>Donne</b>						
<b>Periferiche – Durata dell'esposizione (anni)</b>						
Qualsiasi	1,34 (1,10-1,64)	0,004	1,77 (1,32-2,38)	< 0,001	1,17 (0,91-1,50)	0,22
< 1	1,12 (0,83-1,51)	0,48	1,56 (1,01-2,41)	0,04	0,94 (0,63-1,38)	0,74
1-< 2	1,41 (0,96-2,07)	0,08	1,64 (0,89-3,03)	0,12	1,29 (0,80-2,08)	0,29
> 2	1,67 (1,21-2,32)	0,002	2,29 (1,39-3,77)	0,001	1,46 (0,97-2,19)	0,07
<b>Tutte – Durata dell'esposizione (anni)</b>						
Qualsiasi	1,40 (1,18-1,67)	< 0,001	1,70 (1,30-2,23)	< 0,001	1,29 (1,04-1,59)	0,02
< 1	1,14 (0,87-1,49)	0,35	1,61 (1,09-2,36)	0,02	0,94 (0,67-1,33)	0,74
1-< 2	1,46 (1,04-2,04)	0,03	1,64 (0,95-2,82)	0,07	1,38 (0,91-2,07)	0,13
> 2	1,82 (1,36-2,44)	< 0,001	1,95 (1,19-3,20)	0,008	1,82 (1,29-2,56)	0,001

Gli HR sono stati aggiustati per età, sesso, reddito familiare e i seguenti eventi incorsi nei 5 anni di follow-up dalla data indice: angina, ipertensione, infarto miocardico acuto, insufficienza cardiaca congestizia, ictus ischemico, attacchi ischemici transitori, malattia vascolare periferica, patologie renali ed epatiche, osteoartrite e test di determinazione della densità minerale.

Le seguenti covariate sono state misurate e aggiustate nel primo anno dall'inizio del trattamento: score di comorbidità, esposizione a nitrati, bifosfonati, digossina, spironolattone, beta-bloccanti, bloccanti i canali del calcio, clopidogrel, inibitori della ciclossigenasi-2, benzodiazepine e steroidi orali.

Il valore di p deriva dai modelli di regressione del rischio proporzionale di Cox.

lurea. L'end-point primario era la differenza di incidenza di fratture periferiche negli uomini e nelle donne nei due gruppi terapeutici. L'associazione tra uso di TZD e fratture è stata esaminata utilizzando i modelli multivariati-aggiustati di Cox.

L'età media dei pazienti era di 59 anni; il 43% era costituito da donne. In questa coorte, in entrambi i sessi, il trattamento con TZD era associato a un aumento del rischio di fratture periferiche del 28%, confrontato con sulfoniluree (hazard ratio [HR] 1,28; IC 95% 1,10-1,48). L'uso di pioglitazone era associato a un aumento del rischio del 77% nelle donne (HR 1,76; IC 95% 1,32-2,38) e del 61% negli uomini (HR 1,61; IC 95% 1,18-2,20). Non era evidente un pattern simile per rosiglitazone (HR 1,00; IC 95% 0,75-1,34). Inoltre il rischio associato ai TZD aumentava con la durata del trattamento. I risultati delle analisi sono mostrati in **Tab. 5**.

Nell'analisi per determinare l'NNH (*Number-Needed-to-Harm*), che teneva conto del rischio di fratture al basale associato a qualsiasi terapia antidiabetica, è stato stimato che, al fine di produrre una frattura periferica addizionale, 86 pazienti dovrebbero ricevere un TZD per 3 anni. I risultati di questo studio suggeriscono che sia gli uomini sia le donne che assumono i TZD potrebbero essere esposti a un rischio maggiore di fratture, con una correlazione più marcata per il pioglitazone. I medici non dovrebbero più pensare che il rischio sia limitato alle donne e al rosiglitazone. È importante ricordare che già due anni fa la Food and Drug Administration statunitense aveva richiesto che al foglietto illustrativo del pioglitazone venisse aggiunto un warning sulle fratture.

Gli stessi autori sottolineano l'urgenza di condurre analisi dei trial clinici randomizzati già svolti su questi farmaci e di pubblicarne interamente i risultati, includendo informazioni su possibili fattori confondenti, quali l'indice di massa corporea e l'attività fisica.

## Rapporto costo/efficacia della vaccinazione antinfluenzale negli adulti dai 50 ai 64 anni di età

Newall AT, Kelly H, Harsley S, Scuffham PA.  
**Cost effectiveness of influenza vaccination in older adults: a critical review of economic evaluations for the 50- to 64-year age group.**  
*Pharmacoeconomics* 2009;27(6):439-50.

I soggetti ad alto rischio di contrarre l'influenza costituiscono il target primario per la vaccinazione antinfluenzale, soprattutto se anziani (oltre i 65 anni), che mostrano infatti elevati tassi di morbilità e mortalità associate a influenza.

Nell'ultimo decennio si è accesa la discussione circa i benefici dell'estensione del vaccino antinfluenzale ad adulti di età inferiore a 65 anni e il rapporto costo/efficacia di un tale intervento ha rivestito un ruolo deter-

minante in questo dibattito. Il desiderio di aumentare la copertura nei giovani adulti è motivato dal tentativo di ridurre la morbilità e la perdita produttiva associata all'assenteismo per influenza. Sebbene molte valutazioni della vaccinazione antinfluenzale in lavoratori adulti sani abbiano mostrato risultati promettenti, questi programmi non sono poi stati implementati, perlopiù a causa della rilevanza attribuita ai costi di produzione.

In molti Paesi industrializzati i programmi di vaccinazione antinfluenzale nei soggetti ultrasessantacinquenni hanno comportato alti tassi di copertura. Per includere nella copertura del vaccino tutti gli adulti in età lavorativa si dovrebbe abbassare la soglia di età dei programmi esistenti, così come raccomandato dall'Advisory Committee on Immunisation Practices americano nel 2000. Questo approccio può generare guadagni di produttività simili a quelli ottenibili mediante programmi destinati a tutti gli adulti sani in età lavorativa, dal momento che i soggetti nella fascia d'età 50-64 anni sono in maggioranza ancora lavoratori, e includere un numero significativamente più ampio di individui ad alto rischio di morbilità e mortalità per influenza, poiché la proporzione di adulti ad alto rischio nella popolazione aumenta con l'età.

Le stime di mortalità da influenza nella fascia d'età compresa tra 50 e 64 anni variano in base alla metodologia dello studio e alla localizzazione geografica e temporale. Differenze nell'incidenza di patologie correlate all'influenza e di altri parametri usati nella valutazione del rapporto costo/efficacia della vaccinazione possono condurre a conclusioni diverse sul rapporto costo/efficacia incrementale (ICER).

Sono stati identificati e rivisti sei studi di costo/efficacia della vaccinazione antinfluenzale in soggetti di età compresa tra 50 e 64 anni, pubblicati entro luglio 2008. In **Tab. 6** è mostrata una sintesi di tali studi. Per renderli confrontabili, costi e ICER sono stati standardizzati a dollari americani.

La maggior parte degli studi ha esaminato programmi di vaccinazione universale come estensione della pratica corrente, anziché confrontarli con un "non intervento". Sulla base della prospettiva di costo (punto di vista sociale, del sistema sanitario o governativo), la scelta del programma di confronto può esercitare un effetto rilevante sui risultati, in particolare se il nuovo programma è finanziato dal governo e quello tradizionale dai consumatori. Idealmente, le valutazioni economiche dovrebbero esaminare il costo e gli effetti di un intervento rivolto a soggetti ad alto rischio, e successivamente il costo e gli effetti incrementali dell'inclusione di soggetti a basso rischio. Tuttavia, può essere difficoltoso identificare e coinvolgere specificamente chi è ad alto rischio. Infatti, le strategie basate sul rischio hanno portato a campagne vaccinali di scarsa efficacia.

Tutti gli studi hanno esaminato la vaccinazione almeno dal punto di vista sociale. Questa prospettiva include i costi di tutte le parti in causa, compresi i costi per perdita di produttività. Nel caso della vaccinazione antinfluenzale, sono due i principali responsabili di tale calo: l'as-

Tabella 6 Riepilogo degli studi

Studio	Stato	Punto di vista	End-point primario	Perdita di qualità di vita	ICER (dollari americani)		Costo del vaccino	Costo di somministrazione	Costi di ospedalizzazione	Costi di Medicina Generale
					Società	Sistema sanitario				
Aballea et al.	Brasile	1. Sociale 2. Sistema sanitario	QALY	Solo per decesso	Brasile: 1.040 per QALY guadagnato	Brasile: 1.511 per QALY guadagnato	Brasile: 1,76	Brasile: 1,33	Brasile: P&I: 1.354,28 OR: 470,83 CV: 653,23	Visita del MMG: Brasile: 20,02
	Francia				Francia: 9.753 per QALY guadagnato	Francia: 16.060 per QALY guadagnato	Francia: 7,67	Francia: 13,80	Francia: P&I: 4.479,02 OR: 5.325,01 CV: 4.625,51	Francia: 24,42
	Germania				Germania: risparmio	Germania: 38.316 per QALY guadagnato	Germania: 8,55	Germania: 7,94	Germania: P&I: 4.481,46 OR: 4.061,51 CV: 8.886,00	Germania: 10,68
	Italia				Italia: risparmio	Italia: 19.108 per QALY guadagnato	Italia: 7,03	Italia: 10,68	Italia: P&I: 4.841,58 OR: 4.607,20 CV: 3.991,93	Italia: 15,76
Aballea et al.	Spagna	1. Sociale 2. Sistema sanitario	QALY	Solo per decesso	3.408 per QALY guadagnato	12.255 per QALY guadagnato	4,34	12,68	P&I: 3.965,80 OR: 4.130,78 CV: 4.540,07	Visita del MMG: 16,64
Maciosek et al.	Stati Uniti	1. Sociale	QALY	2,1 QALD per caso	31.805 per QALY guadagnato	NA	NR	14,28	8.251,71	Paziente ambulatoriale: 224,55
Newall et al.	Australia	1. Sociale 2. Del terzo pagante (chi paga le spese sanitarie) 3. Governativo	QALY	Solo per decesso	6.348 per QALY guadagnato	6.782 (terzo pagante) e 17.060 (governo) per QALY guadagnato	8,14	11,75	P&I: 4.406,63 OR: 3.554,69	Visita del MMG: 29,45
Prosser et al.	Stati Uniti	1. Sociale	Casi prevenuti	NA	Risparmio (tranne nel caso di adulti sani)	NA	9,55	20,09	LR: 24.067,90 HR: 44.575,39	Paziente ambulatoriale LR: 162,31 HR: 790,86
Turner et al.	Regno Unito	1. Sociale 2. Sistema sanitario	QALY	4,27 QALD per caso	17.912 per QALY guadagnato	10.272 per QALY guadagnato	8,98	12,05	4.419,03	Visita del MMG: 34,37

Legenda: ICER = rapporto incrementale costo/efficacia; NA = non applicabile; NR = non riportato; QALY = anni di vita aggiustati per la qualità; QALD = giorni di vita aggiustati per la qualità; CV = complicanze cardiovascolari e cerebrovascolari; HR = alto rischio; LR = basso rischio; OR = altre complicanze respiratorie; P&I = polmonite e influenza; MMG = medico di Medicina Generale.

senteismo dovuto all'influenza e il tempo necessario per la vaccinazione. Mentre la perdita di tempo dovuta alla malattia presenta in effetti un rapporto costo/opportunità (in economia, il costo derivante dal mancato sfruttamento di un'opportunità concessa al soggetto economico), le reali conseguenze economiche dell'assenteismo sono poco chiare. Tuttavia, data la possibilità di *cost-shifting* dell'assistenza sanitaria da sistemi/enti pubblici e/o privati allo Stato, la prospettiva sociale è appropriata. Punti di vista alternativi includono i costi per i sistemi sanitari o lo Stato; questi comprendono solo le spese stimabili con chiara traccia di verifica contabile. I programmi di vaccinazione con alti ICER appaiono tipicamente meno accettabili in queste prospettive che da un punto di vista sociale, a causa del bilancio sostanzialmente sfavorevole. Per quest'analisi, gli autori hanno estratto da ogni studio

i dati riguardanti gli end-point e l'efficacia della vaccinazione (VE) applicata a ciascun esito. Tutti gli studi hanno esaminato versioni simili di tre end-point:

- tasso d'attacco dell'influenza, tasso d'attacco di sindromi parainfluenzali (*Influenza-Like Illness*, ILI) e tasso di consulti medici per ILI;
- ospedalizzazioni per influenza;
- mortalità per influenza.

Si è riscontrata una considerevole variabilità tra gli studi analizzati nel tasso di influenza, o ILI come proxy, confermata da test di laboratorio. La raccolta di dati accurati sull'ospedalizzazione e la morte per influenza in adulti di 50-64 anni è stata ostacolata dalla mancanza di test di laboratorio routinari. Tutti gli studi di costo/efficacia qui rivisti hanno usato stime per questi end-point, e il range delle stime riflette l'incertezza nella loro determinazione.

Sono state impiegate varie stime di VE applicabili agli end-point, da un'efficacia del 16% rispetto a ILI con trattamento medico al 74% rispetto a ospedalizzazione o a morte per influenza, sulla base delle review Cochrane più recenti. Maggiori sono i tassi stimati di patologie conseguenti all'influenza e maggiore è la VE applicata a questi esiti, tanto più costo-efficace risulta il programma di vaccinazione. In tutti gli studi, il rapporto costo/efficacia della vaccinazione era altamente sensibile alla stima di VE utilizzata.

Il numero di anni di vita persi per morte da influenza è basato sull'aspettativa di vita. Poiché la maggior parte dei decessi provocati dall'influenza si verifica in soggetti con comorbidità preesistenti, i modelli futuri dovrebbero includere valori più bassi di aspettativa di vita media nelle analisi di sensibilità. Infatti, i soggetti con comorbidità pregresse hanno probabilmente una peggiore qualità di vita, perciò i benefici nella prevenzione della mortalità, misurati in QALY (anni di vita aggiustati per la qualità), possono essere sostanzialmente inferiori di quelli attesi. Il costo della vaccinazione, secondo i programmi proposti, variava largamente da Paese a Paese: da 1,76 dollari in Brasile a 9,55 dollari negli Stati Uniti. Tale costo dipendeva anche da chi riceveva il vaccino e da chi lo dispensava; questi fattori erano spesso diversi per il programma tradizionale e per quello di nuova introduzione. I

costi di distribuzione del vaccino erano perlopiù determinati dal metodo e dal contesto di somministrazione. I costi di assistenza sanitaria erano in generale confrontabili tra Europa, Regno Unito e Australia. Quelli americani erano notevolmente superiori; tuttavia, vi era grande variabilità tra i due studi statunitensi. Poiché il vaccino può essere efficace per una sola stagione, e la vaccinazione antinfluenzale è raccomandata annualmente, la maggioranza dei costi e degli effetti si riferisce a una finestra temporale di un anno.

La revisione degli studi suggerisce che la vaccinazione antinfluenzale di adulti tra i 50 e i 64 anni è con molte probabilità costo-efficace, con ICER < 40.000 dollari per QALY in tutti gli studi.

Tuttavia, a meno che i modelli non vengano adeguatamente parametrizzati, le conclusioni circa il rapporto costo/efficacia devono essere interpretate con cautela. La stima degli esiti gravi da influenza e dell'efficacia del vaccino rispetto a tali end-point sono risultati essere i fattori che influiscono maggiormente sulla valutazione del rapporto costo/efficacia. Le limitazioni di questi dati evidenziano la necessità di una maggiore trasparenza nelle analisi future.

Gli autori auspicano che tali raccomandazioni possano consentire una migliore informazione sulla quale basare le scelte di politica sanitaria circa le campagne vaccinali.