

Studio FASTCAP sulla gestione ospedaliera delle polmoniti acquisite in comunità: valutazione farmacoeconomica della fase prospettica

FASTCAP study on the management of hospitalized patients with community-acquired pneumonia: pharmaco-economic analysis of the prospective phase

C. Lazzaro¹, I. Iori², G. Gussoni³ *

¹ Economista Sanitario, Milano

² Dipartimento di Medicina Interna, AO Arcispedale "S. Maria Nuova", Reggio Emilia – Centro Studi FADOI, Roma

³ Centro Studi FADOI, Roma

KEY WORDS

Community-acquired pneumonia
Diagnostic-therapeutic recommendations
Antibiotic therapy
Cost
Effectiveness

Summary **BACKGROUND** The economic evaluation of guide-lines based hospital management of *Community-Acquired Pneumonia* (CAP) with antibiotic therapy is rarely reported in literature. **AIM OF THE STUDY** To compare costs and effectiveness of 5 different antibiotic courses administered to Fine IV and V class patients with CAP, hospitalized in 31 Italian Internal Medicine (IM) Departments and enrolled in the prospective phase of the multicentre FASTCAP study after the implementation of the *Italian Federation of Internal Medicine* (FADOI) recommendations on the management of patients with CAP admitted to IM. **METHODS** 5 main antibiotic courses, administered to 786 patients, were considered (3 monotherapies: levofloxacin, 213 patients; amoxicillin/clavulanate, 134 patients; ceftriaxone, 166 patients; 2 combination therapies: amoxicillin/clavulanate + advanced macrolide, 137 patients; ceftriaxone + advanced macrolide, 136 patients). A cost analysis and two cost/effectiveness analyses (comparing, after the 1st cycle of therapy, cost to outcome for both Fine IV and V classes and cost to avoided mortality during hospitalization for Fine V class only) were carried out adopting the hospital viewpoint. Health care cost, reported in euros 2007, included: drugs acquisition; nursing time; devices for ev administration; hospitalization in inpatient setting. **RESULTS** The least and the most costly therapies are levofloxacin (3,032.19 ± 2,045.34 euros) and ceftriaxone (3,666.95 ± 2,389.46 euros) in Fine IV class and amoxicillin/clavulanate (2,989.37 ± 2,242.15 euros) and ceftriaxone + advanced macrolide (4,633.59 ± 2,491.57 euros) in Fine V class. As far as the therapeutic outcome is concerned, levofloxacin dominates comparators in Fine IV class, whereas amoxicillin/clavulanate + advanced macrolide is both the most costly (3,433.16 ± 1,725.63 euros) and the most effective option (69.6%; 95% CI: 54.3-82.3%) in Fine V class. In Fine V class ceftriaxone + advanced macrolide reports both the highest cost and the highest proportion of avoided mortality during hospitalization (95.1%; 95% CI: 83.5-99.4%). Sensitivity analysis confirmed the robustness of primary findings. **DISCUSSION** Our pharmaco-economic results are consistent with the FADOI recommendations. **CONCLUSIONS** Levofloxacin outperforms other antibiotic courses among Fine IV class patients, whereas the cost/effectiveness of ceftriaxone or amoxicillin/clavulanate both + advanced macrolide depends upon *per patient* available budget in Fine V class.

1. Introduzione

Lo studio FASTCAP ha valutato l'appropriatezza della terapia antibiotica empirica "ragionata" nei pazienti con pol-

monite acquisita in comunità (*Community-Acquired Pneumonia*, CAP) appartenenti alle classi IV e V di Fine [1,2], ospedalizzati in 31 reparti di Medicina Interna [3,4].

Lo studio è un'esperienza di ricerca italiana, multicentrica, interventistica, caratterizzata da una fase retrospettiva (1 gennaio-31 dicembre 2002) e da una fase prospettica (giugno 2003-maggio 2004). La definizione e la presentazione delle raccomandazioni della Federazione delle Asso-

* Corrispondenza:

Carlo Lazzaro, Studio di Economia Sanitaria, via Stefanardo da Vimercate, 20128 Milano, e-mail: carlo.lazzaro@tin.it

Tabella 1 Fase prospettica dello studio FASTCAP: principali caratteristiche dei pazienti

Variabili	Valori quantitativi		
• Pazienti	1.404		
• Età ^a	79,7 (± 12,5)		
• Sesso femminile (%)	46,6		
• Provenienza (%)			
– domicilio	86,8		
– residenza sanitaria assistenziale	12,7		
– non riportata	0,4		
• Classe di Fine (%)			
– classe IV di Fine	65,8		
– classe V di Fine	34,2		
Terapie antibiotiche iniziali considerate ai fini della valutazione economica: monoterapie			
	Fine IV (N. pazienti)	Fine V (N. pazienti)	Fine IV + V (N. pazienti, %)
Levofloxacina	141	72	213 (27,8)
Amoxicillina/clavulanato	79	55	134 (17,5)
Ceftriaxone	111	55	166 (21,7)
Altre monoterapie ^b	161	91	252 (32,9)
Totale monoterapie [%]	765 (100) [54,5]		
Terapie antibiotiche iniziali considerate ai fini della valutazione economica: terapie di associazione			
	Fine IV (N. pazienti)	Fine V (N. pazienti)	Fine IV + V (N. pazienti, %)
Amoxicillina/clavulanato + macrolide	91	46	137 (21,4)
Ceftriaxone + macrolide	95	41	136 (21,3)
Altre terapie di associazione ^b	246	120	366 (57,3)
Totale terapie di associazione [%]	639 (100) [45,5]		
Totale pazienti ai fini della valutazione economico-sanitaria	786		

^a Media (± deviazione standard).

^b Gruppi terapeutici sistematizzati nel report statistico dello studio FASTCAP, ma non considerati nel presente articolo poiché estremamente eterogenei per i farmaci antimicrobici inclusi.

ciazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) per la gestione della CAP [5] costituiscono l'intervento educativo implementato tra le due fasi dello studio (dicembre 2002-giugno 2003). La metodologia e i risultati clinici dello studio sono descritti in articoli dedicati, ai quali si rimanda per la relativa consultazione [3,4].

Il progetto di valutazione farmacoeconomica si è focalizzato sulla fase prospettica dello studio e ha perseguito un duplice obiettivo:

- identificare, quantificare e valorizzare le risorse utilizzate in condizioni di *real-life* con alcune opzioni antibiotiche alternative impiegate nel primo ciclo di terapia della fase prospettica dello studio [3,4] (Tab. 1);
- verificare la corrispondenza tra efficienza economica e appropriatezza nella pratica clinica della terapia antimicrobica empirica "ragionata" alla luce delle raccomandazioni FADOI [5].

2. Metodi

2.1 Fonti dei dati clinici e di efficacia

Sono state considerate 5 opzioni antibiotiche (3 in monoterapia e 2 in associazione, somministrate a 786 pazienti),

su un totale di 7 gruppi terapeutici del primo ciclo di terapia antibiotica della fase prospettica, risultanti dal database dello studio FASTCAP e classificati nel relativo report statistico (4 opzioni in monoterapia e 3 in associazione, somministrate complessivamente a 1.404 pazienti) dello studio [3,4] (Tab. 1):

- levofloxacina in monoterapia;
- amoxicillina/clavulanato in monoterapia;
- ceftriaxone in monoterapia;
- amoxicillina/clavulanato + macrolide;
- ceftriaxone + macrolide.

L'esclusione dalla valutazione economico-sanitaria di 2 dei 7 gruppi terapeutici identificati nello studio ("altre monoterapie"; "altre terapie di associazione") è motivata dalla estrema eterogeneità degli antimicrobici inclusi nei due gruppi.

Il protocollo prevedeva il seguente indicatore di esito delle terapie antibiotiche impiegate [3,4]:

- successo terapeutico, definito come risoluzione dei sintomi della CAP o miglioramento e/o ritorno alle condizioni precedenti l'insorgenza della CAP, valutate al termine del primo ciclo di terapia antibiotica.

L'indicatore di esito delle terapie antibiotiche utilizzate comprende, tra gli insuccessi terapeutici, la mortalità intra-ospedaliera.

2.2 Modelli di valutazione economica utilizzati

2.2.1 Analisi dei costi

L'analisi dei costi ha l'obiettivo di valorizzare le risorse usate da due o più programmi di terapia antimicrobica, senza considerare l'*outcome* clinico dei pazienti [6]. L'analisi dei costi delle scelte antibiotiche esaminate, focalizzata sulle sole risorse sanitarie ed eseguita adottando la prospettiva della struttura ospedaliera e secondo l'analisi *intent-to-treat* [7], ha identificato, quantificato e valorizzato, per ciascun paziente, i seguenti fattori produttivi per le 5 opzioni antibiotiche in questione:

- farmaci;
- assistenza infermieristica;
- materiale accessorio alla terapia iniettiva;
- degenza in regime ordinario in Medicina Interna.

Poiché somministrati in ospedale, il costo totale dei principi attivi è stato ottenuto valorizzando ciascuna unità posologica al 50% del prezzo, considerando, laddove disponibile, il prezzo dei farmaci generici; tale importo è stato poi moltiplicato per la frequenza giornaliera di somministrazione e per la durata del ciclo terapeutico in ciascun paziente [8].

Il costo della prestazione dell'infermiere è stato ottenuto moltiplicando gli standard temporali e monetari di riferimento – differenziati per terapia iniettiva e orale – per la frequenza giornaliera di somministrazione e per la durata del ciclo di terapia [9-12]. La procedura di valorizzazione descritta per la monetizzazione dell'apporto produttivo dell'infermiere è stata applicata anche per stabilire il costo del materiale accessorio alla terapia iniettiva [10-12].

Per ogni paziente, la degenza è stata valorizzata moltiplicando il costo totale giornaliero dell'ospedalizzazione in regime ordinario in Medicina Interna per la durata complessiva del ricovero, espressa in giorni [12,13]. Per evitare fenomeni di doppio conteggio delle risorse [6], in relazione a quanto indicato in letteratura economico-sanitaria sull'antibiotico-terapia effettuata in ospedale [7], il costo per giornata di degenza è stato così valutato:

- pari al 90% dello standard monetario di riferimento per i pazienti sottoposti solo al primo ciclo di terapia;

- pari al 95% dello standard monetario di riferimento, in aggiunta al costo analiticamente determinato relativo al primo ciclo di terapia (farmaci, infermiere e materiale accessorio alla terapia iniettiva), per i pazienti sottoposti anche al secondo ciclo di terapia.

L'analisi dei costi ha inoltre considerato la valorizzazione delle risorse per i pazienti sottoposti e non sottoposti, dopo iniziale terapia endovenosa (ev), a terapia orale (po) con molecola equivalente (terapia sequenziale) o considerata farmacologicamente simile (*switch therapy*) [3,4]. Per le terapie di associazione, lo *switch* "reale" è stato considerato tale al termine della somministrazione parenterale o mista (parenterale + orale) e al successivo passaggio alla sola via orale per entrambi gli antibiotici¹. L'analisi dei costi è stata stratificata per le classi IV e V di Fine. Tutte le voci di costo considerate si riferiscono al 2007 [14].

2.2.2 Analisi costo/efficacia

Obiettivo dell'analisi costo/efficacia è il confronto tra due o più programmi sanitari in termini di risorse assorbite e risultati ottenuti dai pazienti [6,15].

L'efficacia è espressa mediante un unico parametro di carattere clinico (per esempio, numero di successi conseguiti con una terapia antibiotica) o temporale (per esempio, anni di vita salvati con una terapia antibiotica). L'analisi costo/efficacia deve essere condotta in termini incrementali [6,15]. Ciò comporta la costruzione di un indicatore (rapporto costo/efficacia incrementale o $\Delta C/\Delta E$) che presenta, al numeratore, la differenza tra i costi dei programmi sanitari confrontati (costo netto o incrementale o ΔC) e, al denominatore, la differenza tra le conseguenze da questi generate (efficacia netta o incrementale o ΔE). Il rapporto costo/efficacia incrementale indica al decisore, clinico o istituzionale, il costo da sostenersi per ottenere un'unità di efficacia incrementale utilizzando un programma sanitario più costoso ma anche più efficace della/e alternativa/e di confronto. I programmi sanitari devono essere tabulati in ordine crescente di efficacia.

L'analisi costo/efficacia determina i seguenti possibili risultati (Fig. 1):

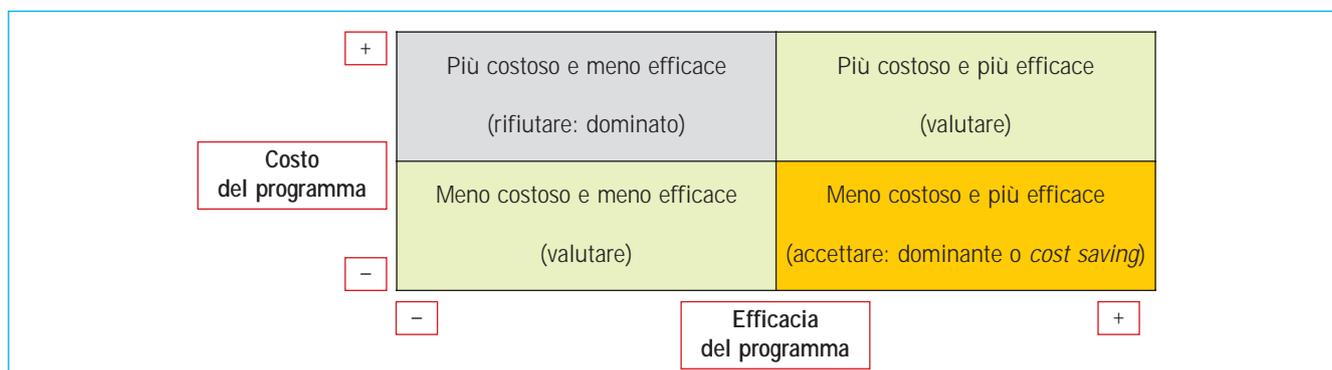


Figura 1 Possibili risultati dell'analisi costo/efficacia

¹ La terapia sequenziale era possibile quando il paziente soddisfaceva i seguenti criteri: paziente in grado di deglutire, emocolture negative (se effettuate al basale), temperatura ≤ 38 °C nelle ultime 16 ore, sintomatologia clinica in miglioramento.

- *programma sanitario dominato*, caratterizzato da costi superiori ed efficacia inferiore rispetto al programma più efficace successivo nell'ordine di tabulazione². Un programma dominato anche da una sola alternativa deve essere rifiutato, in quanto è espressione di estrema inefficienza economica e va escluso dall'analisi costo/efficacia. Una volta eliminati i programmi sanitari dominati, si realizza l'analisi costo/efficacia considerando i restanti programmi;
- *programma sanitario dominante*, caratterizzato da costi inferiori ed efficacia superiore rispetto al programma precedente nell'ordine di tabulazione. Un programma sanitario dominante deve essere sempre accettato come espressione di estrema efficienza economica.

La selezione di un programma sanitario meno costoso e anche meno efficace della/e alternativa/e di confronto è piuttosto rara, mentre la maggior parte delle analisi costo/efficacia si conclude con l'identificazione di un programma con costi ed efficacia maggiori della/e alternativa/e di confronto. In questo caso, la determinazione del rapporto costo/efficacia incrementale è fondamentale per consentire al decisore di operare una scelta informata anche sotto il profilo economico.

Per i risultati del primo ciclo di terapia della fase prospettica dello studio FASTCAP [3,4], l'analisi costo/efficacia è stata stratificata per le classi IV e V di Fine in relazione al parametro successo terapeutico, mentre si è limitata alla classe V di Fine per la mortalità intraospedaliera evitata, in considerazione della rilevanza dell'evento morte nella categoria di pazienti a maggiore gravità. Riguardo alla mortalità intraospedaliera in classe V di Fine, va segnalato infatti che si è apprezzata una rilevante coerenza con altre ricerche in pazienti di analoga gravità (23% nello studio FASTCAP vs 27% dai dati di letteratura) [2].

Nell'analisi costo/efficacia si è considerato, come suggerito dalla letteratura sulla valutazione economica dell'antibiototerapia effettuata in ospedale [17], che le opzioni antibiotiche confrontate fossero mutuamente esclusive [6]. Ciò significa che il clinico può scegliere, per ogni paziente, una sola delle possibili opzioni antibiotiche confrontate (per esempio, levofloxacina o amoxicillina/clavulanato + macrolide), e non una combinazione tra due o più delle opzioni antibiotiche confrontate (per esempio, levofloxacina in associazione con amoxicillina/clavulanato + macrolide).

2.3 Analisi statistica

I dati quantitativi, monetari e non monetari, risultanti dalla valutazione economica e non compresi nel database dello studio sono presentati in forma descrittiva (media \pm deviazione standard). Le proporzioni di successo terapeutico,

stratificate per le classi IV e V di Fine, e di mortalità intraospedaliera evitata, per la sola classe V di Fine, utilizzate nell'analisi costo/efficacia sono state corredate degli intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) binomiali esatti.

L'analisi statistica è stata supportata dal software Stata™/SE versione 9.2 per Windows® 2000.

2.4 Analisi di sensibilità

L'analisi di sensibilità [6] è stata condotta sugli stessi trattamenti antibiotici dell'analisi di base, variando tre parametri: numero dei pazienti sottoposti a *switch*, degenza ospedaliera e costi a essi attribuibili.

Nello scenario si è ipotizzato – per i pazienti che avessero effettuato lo *switch* durante lo studio e per i quali fosse riportato nella scheda di raccolta dati il tempo di raggiungimento dei criteri di *switch* o “*switch* possibile” – che la terapia iniettiva durasse fino al raggiungimento dei criteri di *switch* e che la terapia orale, effettivamente fruita nel corso dello studio, durasse 5 giorni (pazienti in classe IV di Fine) o 7 giorni (pazienti in classe V di Fine) *post-switch*, con successiva dimissione.

La scelta delle suddette durate temporali deriva da recenti acquisizioni, secondo le quali i consolidati criteri di passaggio alla terapia orale nella CAP [18] e di dimissione possono essere sostituiti da più precoci criteri di stabilizzazione del paziente e di mantenimento della stessa [19].

Il costo dei farmaci calcolato nell'analisi di base è stato depurato dalla monetizzazione delle terapie antimicotiche e antibiotiche non qualificanti la terapia iniziale, tranne nel caso in cui le seconde non fossero indicate come molecole per lo *switch* orale.

Secondo la letteratura internazionale [17,20,21] il costo dell'ospedalizzazione rappresenta la variabile che maggiormente influenza il costo totale (*driver*) della terapia antibiotica ospedaliera nelle CAP: in un'ottica più conservativa rispetto all'analisi di base, si è proceduto, per tutti i pazienti, a quantificarla al 90% del valore del riferimento monetario precedentemente indicato.

3. Risultati

3.1 Analisi dei costi

Le frequenze di somministrazione, le unità posologiche, le durate medie dei cicli di terapia per via di somministrazione degli antimicrobici dei diversi gruppi di trattamento sono state identificate, quantificate e riportate in dettaglio (Tabb. 2 e 3). Per ciascun gruppo terapeutico sono state indicate la rilevanza quantitativa delle altre terapie farma-

² Si fa riferimento alla *dominanza forte*. Esistono tuttavia due ulteriori nozioni di dominanza: *dominanza debole*, che si verifica quando un programma sanitario presenta costi superiori a un programma di pari efficacia oppure efficacia inferiore a un programma ugualmente costoso; *dominanza estesa*, che si verifica quando un programma sanitario presenta un rapporto costo/efficacia incrementale maggiore di quello del programma più efficace successivo nell'ordine di tabulazione [6,15,16].

Tabella 2 Fase prospettica dello studio FASTCAP: aspetti quantitativi delle monoterapie confrontate

Variabili ^a	Levofloxacinab		Amoxicillina/clavulanato ^c		Ceftriaxoned
	Endovena	Per os	Endovena	Per os	Endovena
• Fine IV					
– somministrazioni (numero/die)	1,1 (± 0,3)	1,1 (± 0,3)	2,8 (± 0,4)	2,8 (± 0,4)	1,0 (± 0,1)
– unità posologica (g)	0,5 (± 0,1)	0,5 (-)	1,6 (± 0,5)	1,3 (± 0,4)	1,7 (± 0,4)
– durata del ciclo terapeutico (giorni)	5,7 (± 2,9)	5,9 (± 3,6)	7,1 (± 3,5)	6,0 (± 3,6)	8,4 (± 3,5)
• Fine V					
– somministrazioni (numero/die)	1,1 (± 0,2)	1,1 (± 0,2)	2,7 (± 0,5)	2,7 (± 0,5)	1,0 (± 0,1)
– unità posologica (g)	0,5 (-)	0,5 (-)	1,7 (± 0,5)	1,4 (± 0,5)	1,8 (± 0,4)
– durata del ciclo terapeutico (giorni)	6,3 (± 3,3)	6,9 (± 3,9)	5,8 (± 4,1)	6,2 (± 2,9)	7,1 (± 4,2)

^a Media (± deviazione standard).

^b Levofloxacinab

– *Primo ciclo di terapia.* Altre terapie farmacologiche somministrate ai pazienti: Fine IV (antimicotici: 4 pazienti; altre terapie antibiotiche: 13 pazienti); Fine V (antimicotici: 1 paziente; altre terapie antibiotiche: 9 pazienti).

– *Secondo ciclo di terapia.* Pazienti che hanno ricevuto almeno un farmaco: Fine IV (14 pazienti); Fine V (11 pazienti).

^c Amoxicillina/clavulanato

– *Primo ciclo di terapia.* Altre terapie farmacologiche somministrate ai pazienti: Fine IV (antimicotici: 1 paziente; altre terapie antibiotiche: 7 pazienti); Fine V (antimicotici: 1 paziente; altre terapie antibiotiche: 5 pazienti).

– *Secondo ciclo di terapia.* Pazienti che hanno ricevuto almeno un farmaco: Fine IV (8 pazienti); Fine V (13 pazienti).

^d Ceftriaxoned

– *Primo ciclo di terapia.* Altre terapie farmacologiche somministrate ai pazienti: Fine IV (altre terapie antibiotiche: 27 pazienti); Fine V (altre terapie antibiotiche: 7 pazienti).

– *Secondo ciclo di terapia.* Pazienti che hanno ricevuto almeno un farmaco: Fine IV (16 pazienti); Fine V (11 pazienti).

Tabella 3 Fase prospettica dello studio FASTCAP: aspetti quantitativi delle associazioni confrontate

Variabili ^a	Amoxicillina/clavulanato + macrolide ^b						
	Via di somministrazione	Endovena		Per os		Endovena	Per os
		Amoxicillina/clavulanato	Azitromicina	Claritromicina			
• Fine IV							
– somministrazioni (numero/die)	2,8 (± 0,4)	2,9 (± 0,4)	1,1 (± 0,2)	1,0 (-)	2,0 (-)	2,0 (-)	
– unità posologica (g)	1,6 (± 0,5)	1,5 (± 0,5)	0,5 (-)	0,5 (-)	0,5 (± 0,1)	0,5 (± 0,1)	
– durata del ciclo terapeutico (giorni)	6,6 (± 3,5)	5,8 (± 3,9)	5,9 (± 2,1)	6,0 (± 3,7)	4,8 (± 2,7)	6,4 (± 4,0)	
• Fine V							
– somministrazioni (numero/die)	2,8 (± 0,4)	2,8 (± 0,4)	1,0 (-)	1,0 (-)	2,0 (-)	2,0 (-)	
– unità posologica (g)	1,7 (± 0,6)	1,5 (± 0,5)	0,5 (-)	0,5 (-)	0,5 (± 0,06)	0,5 (-)	
– durata del ciclo terapeutico (giorni)	7,7 (± 3,6)	5,1 (± 3,4)	5,6 (± 2,2)	4,6 (± 1,8)	6,1 (± 3,9)	7,9 (± 5,8)	

Variabili ^a	Ceftriaxoned + macrolide ^c						
	Via di somministrazione	Endovena		Per os		Endovena	Per os
		Ceftriaxoned	Azitromicina	Claritromicina			

• Fine IV						
– somministrazioni (numero/die)	1,0 (± 0,1)	1,0 (-)	1,0 (-)	1,9 (± 0,4)	2,0 (± 0,2)	
– unità posologica (g)	1,8 (± 0,4)	0,5 (-)	0,5 (-)	0,5 (-)	0,5 (± 0,1)	
– durata del ciclo terapeutico (giorni)	8,4 (± 3,4)	4,8 (± 2,4)	4,8 (± 1,7)	7,3 (± 3,4)	7,9 (± 3,0)	
• Fine V						
– somministrazioni (numero/die)	1,0 (-)	1,0 (-)	1,0 (-)	2,0 (-)	2,0 (-)	
– unità posologica (g)	1,7 (± 0,5)	0,5 (-)	0,5 (-)	0,5 (± 0,1)	0,5 (± 0,1)	
– durata del ciclo terapeutico (giorni)	9,1 (± 4,2)	6,1 (± 2,4)	6,3 (± 5,3)	7,1 (± 3,8)	8,3 (± 3,3)	

^a Media (± deviazione standard).

^b Amoxicillina/clavulanato + macrolide

– *Primo ciclo di terapia.* Altre terapie farmacologiche somministrate ai pazienti: Fine IV (antimicotici: 3 pazienti; altre terapie antibiotiche: 11 pazienti); Fine V (altre terapie antibiotiche: 10 pazienti).

– *Secondo ciclo di terapia.* Pazienti che hanno ricevuto almeno un farmaco: Fine IV (9 pazienti); Fine V (7 pazienti).

^c Ceftriaxoned + macrolide

– *Primo ciclo di terapia.* Altre terapie farmacologiche somministrate ai pazienti: Fine IV (antimicotici: 1 paziente; altre terapie antibiotiche: 15 pazienti); Fine V (altre terapie antibiotiche: 7 pazienti).

– *Secondo ciclo di terapia.* Pazienti che hanno ricevuto almeno un farmaco: Fine IV (12 pazienti); Fine V (15 pazienti).

Tabella 4 Fase prospettica dello studio FASTCAP: analisi di base, degenza

Giorni ^a	Levofloxacin	Amoxicillina/ clavulanato	Ceftriaxone	Amoxicillina/ clavulanato + macrolide	Ceftriaxone + macrolide
• Fine IV	141 pazienti	79 pazienti	111 pazienti	91 pazienti	95 pazienti
– tempo allo <i>switch</i>	4,8 (± 2,5)	4,7 (± 1,6)	7,3 (± 3,0)	5,6 (± 2,8)	5,5 (± 0,7)
– degenza <i>post-switch</i>	5,8 (± 6,0)	5,8 (± 10,7)	4,0 (± 2,4)	5,9 (± 6,3)	4,0 (–)
– degenza complessiva pazienti con <i>switch</i> (A)	10,7 (± 6,6)	10,6 (± 11,3)	11,3 (± 3,6)	11,6 (± 6,6)	9,5 (± 0,7)
– degenza complessiva pazienti senza <i>switch</i> (B)	9,7 (± 6,9)	10,5 (± 6,5)	12,5 (± 8,2)	9,8 (± 6,4)	11,4 (± 7,1)
– degenza complessiva terapia antibiotica analisi di base (A + B)	10,1 (± 6,8)	10,5 (± 7,8)	12,4 (± 7,9)	10,6 (± 6,5)	11,4 (± 7,0)
– pazienti con <i>switch</i>	41,1%	22,8%	9,0%	46,1%	2,1%
• Fine V	72 pazienti	55 pazienti	55 pazienti	46 pazienti	41 pazienti
– tempo allo <i>switch</i>	5,4 (± 2,5)	5,3 (± 3,3)	7,0 (± 1,6)	5,6 (± 2,5)	5,5 (± 2,1)
– degenza <i>post-switch</i>	6,7 (± 5,2)	5,1 (± 3,5)	7,4 (± 5,1)	5,3 (± 4,9)	11,0 (± 11,3)
– degenza complessiva pazienti con <i>switch</i> (A)	12,1 (± 5,6)	10,4 (± 4,2)	14,4 (± 6,1)	11,0 (± 5,1)	16,5 (± 9,2)
– degenza complessiva pazienti senza <i>switch</i> (B)	10,4 (± 8,2)	9,9 (± 8,3)	10,6 (± 9,7)	11,2 (± 6,0)	15,3 (± 8,3)
– degenza complessiva terapia antibiotica analisi di base (A + B)	10,7 (± 7,5)	10,0 (± 7,6)	11,0 (± 9,4)	11,1 (± 5,7)	15,3 (± 8,2)
– pazienti con <i>switch</i>	31,9%	21,8%	9,1%	30,4%	4,9%

^a Media (± deviazione standard).

cologiche e quella dell'eventuale secondo ciclo di terapia. Le percentuali dei pazienti in classe IV di Fine con *switch* effettivo sul totale del gruppo terapeutico di riferimento variano da 2,1% (ceftriaxone + macrolide) a 46,1% (amoxicillina + macrolide); per i pazienti in classe V di Fine, invece, tale valore risulta compreso tra 4,9% (ceftriaxone + macrolide) e 31,9% (levofloxacin) (Tab. 4). Le molecole, in monoterapia o in associazione, per il passaggio allo *switch* erano le seguenti:

- levofloxacin ev, levofloxacin po;
- amoxicillina/clavulanato ev, amoxicillina/clavulanato po;
- ceftriaxone ev, cefixime po;
- claritromicina ev, claritromicina po/azitromicina po;
- azitromicina ev, azitromicina po/claritromicina po.

La degenza ospedaliera dei pazienti con *switch* risulta, per la maggioranza delle terapie antibiotiche, tendenzialmente superiore a quella dei restanti pazienti (Tab. 4).

Il costo della degenza, al netto dei costi della terapia antibiotica calcolati analiticamente (farmaci, infermiere, materiale accessorio alla terapia iniettiva), costituisce il *driver* della dinamica economica complessiva per la totalità delle opzioni antibiotiche confrontate (Tab. 5).

Per quanto riguarda i costi totali, considerando esclusivamente i pazienti in classe IV di Fine, le opzioni antibiotiche che registrano i costi minori e maggiori per paziente sono, rispettivamente, levofloxacin (3.032,19 ± 2.045,34 euro) e ceftriaxone (3.666,95 ± 2.389,46 euro).

Limitando l'analisi dei costi ai pazienti in classe V di Fine, le opzioni antibiotiche che registrano i costi minori e maggiori per paziente sono, rispettivamente, amoxicil-

lina/clavulanato (2.989,37 ± 2.242,15 euro) e ceftriaxone + macrolide (4.633,59 ± 2.491,57 euro) (Tab. 5).

3.2 Analisi costo/efficacia

3.2.1 Successo terapeutico

L'analisi costo/efficacia condotta sui pazienti in classe IV di Fine, risultanti dal database FASTCAP, indica che levofloxacin è il programma sanitario dominante, poiché presenta costi minori (3.032,19 ± 2.045,34 euro) ed efficacia maggiore (85,8%; IC 95%: 79,0-91,1%) rispetto alla totalità delle opzioni di confronto (Tabb. 5 e 6).

Per i pazienti in classe V di Fine, ceftriaxone è dominato in senso debole [6,15,16] da amoxicillina/clavulanato (opzione ugualmente efficace ma meno costosa); ceftriaxone + macrolide è dominato da levofloxacin e da amoxicillina/clavulanato + macrolide (opzioni più efficaci e meno costose) (Tab. 6). L'analisi incrementale condotta sui programmi non dominati (in ordine crescente di efficacia: amoxicillina/clavulanato; levofloxacin; amoxicillina/clavulanato + macrolide) mostra che:

- levofloxacin presenta maggiori costi (3.286,82 – 2.989,37 euro = 297,45 euro) e maggiore efficacia (65,3% – 43,6% = 21,7%) vs amoxicillina/clavulanato. Il rapporto costo/efficacia incrementale indica che ciascun successo terapeutico incrementale (vale a dire, ogni paziente guarito in più) ottenuto utilizzando levofloxacin anziché amoxicillina/clavulanato costerebbe all'ospedale 1.370,74 euro;
- amoxicillina/clavulanato + macrolide presenta maggiori costi vs levofloxacin. Il rapporto costo/efficacia incre-

Tabella 5 Fase prospettica dello studio FASTCAP: analisi di base, analisi dei costi delle terapie antibiotiche (valori in euro 2007)

Costi ^a	Levofloxacina		Amoxicillina/clavulanato		Ceftriaxone		Amoxicillina/clavulanato + macrolide		Ceftriaxone + macrolide	
	141 pazienti	(%)	79 pazienti	(%)	111 pazienti	(%)	91 pazienti	(%)	95 pazienti	(%)
Fine IV										
Farmaci	113,42 (± 134,69)	3,7	54,95 (± 54,81)	1,8	74,84 (± 118,89)	2,0	136,11 (± 93,07)	4,2	106,77 (± 64,64)	3,1
Infermiere professionale	6,77 (± 6,75)	0,2	17,91 (± 11,14)	0,6	9,71 (± 5,61)	0,3	28,13 (± 14,08)	0,9	15,42 (± 7,91)	0,45
Materiale accessorio alla terapia iniettiva	7,77 (± 9,74)	0,3	22,40 (± 17,31)	0,7	13,00 (± 7,64)	0,4	33,58 (± 20,86)	1,0	17,41 (± 11,44)	0,5
Degenza ^b	2.904,23 (± 1.993,75)	95,8	3.007,42 (± 2.279,47)	96,9	3.569,40 (± 2.362,32)	97,3	3.043,00 (± 1.866,28)	93,9	3.284,63 (± 2.097,38)	95,9
Totale	3.032,19 (± 2.045,34)	100,0	3.102,68 (± 2.313,96)	100,0	3.666,95 (± 2.389,46)	100,0	3.240,81 (± 1.916,23)	100,0	3.424,23 (± 2.121,33)	100,0
Fine V										
Farmaci	114,64 (± 82,45)	3,5	56,72 (± 60,04)	1,9	48,28 (± 31,99)	1,5	155,86 (± 89,87)	4,5	118,17 (± 83,80)	2,6
Infermiere professionale	7,94 (± 7,65)	0,2	16,32 (± 12,28)	0,5	7,51 (± 4,51)	0,2	31,60 (± 15,28)	0,9	16,90 (± 8,72)	0,4
Materiale accessorio alla terapia iniettiva	9,60 (± 11,13)	0,4	20,33 (± 17,67)	0,7	10,25 (± 6,17)	0,3	40,15 (± 23,02)	1,2	19,88 (± 13,02)	0,4
Degenza ^b	3.154,65 (± 1.993,75)	95,9	2.896,00 (± 2.202,16)	96,9	3.181,90 (± 2.796,88)	98,0	3.205,55 (± 1.682,31)	93,4	4.478,64 (± 2.461,14)	96,7
Totale	3.286,82 (± 2.217,28)	100,0	2.989,37 (± 2.242,15)	100,0	3.247,95 (± 2.816,01)	100,0	3.433,16 (± 1.725,63)	100,0	4.633,59 (± 2.491,57)	100,0

^a Media (± deviazione standard).^b Al netto dei costi della terapia antibiotica calcolati analiticamente.

Tabella 6 Fase prospettica dello studio FASTCAP: analisi di base, analisi costo/efficacia e successo terapeutico^a (valori in euro 2007)

Terapie antibiotiche	Costi	Efficacia (IC 95%)	Costi incrementali (ΔC)	Efficacia incrementale (ΔE)	Rapporto costo/efficacia incrementale (ΔC/ΔE)
• Fine IV					
– ceftriaxone	3.666,95	78,4% (69,6-85,6%)	–	–	Dominato da amoxicillina/clavulanato + macrolide; ceftriaxone + macrolide; amoxicillina/clavulanato; levofloxacina
– amoxicillina/clavulanato + macrolide	3.240,81	79,1% (69,3-86,9%)	–	–	Dominato da amoxicillina/clavulanato; levofloxacina
– ceftriaxone + macrolide	3.424,23	82,1% (72,9-89,2%)	–	–	Dominato da amoxicillina/clavulanato; levofloxacina
– amoxicillina/clavulanato	3.102,68	84,8% (75,0-91,9%)	–	–	Dominato da levofloxacina
– levofloxacina	3.032,19	85,8% (79,0-91,1%)	–	–	Levofloxacina dominante
• Fine V					
– ceftriaxone	3.247,95	43,6% (30,3-57,7%)	–	–	Dominato da amoxicillina/clavulanato
– amoxicillina/clavulanato	2.989,37	43,6% (30,3-57,8%)	–	–	–
– ceftriaxone + macrolide	4.633,59	58,5% (42,1-73,7%)	–	–	Dominato da levofloxacina; amoxicillina/clavulanato + macrolide
– levofloxacina	3.286,82	65,3% (53,1-76,1%)	297,45 ^b	21,7% ^b	1.370,74
– amoxicillina/clavulanato + macrolide	3.433,16	69,6% (54,3-82,3%)	146,34 ^c	4,3% ^c	3.403,26

^a Successo terapeutico come definito nel protocollo dello studio FASTCAP [3,4].

^b Rispetto ad amoxicillina/clavulanato.

^c Rispetto a levofloxacina.

Tabella 7 Fase prospettica dello studio FASTCAP: analisi di base, analisi costo/efficacia e mortalità intraospedaliera evitata^a (valori in euro 2007)

Terapie antibiotiche	Costi	Efficacia (IC 95%)	Costi incrementali (ΔC)	Efficacia incrementale (ΔE)	Rapporto costo/efficacia incrementale (ΔC/ΔE)
• Fine V					
– ceftriaxone	3.247,95	65,5% (51,4-77,8%)	–	–	Dominato da amoxicillina/clavulanato
– amoxicillina/clavulanato	2.989,37	67,3% (53,3-79,3%)	–	–	–
– levofloxacina	3.286,82	80,6% (69,5-88,9%)	297,45 ^b	13,3% ^b	2.236,47
– amoxicillina/clavulanato + macrolide	3.433,16	84,8% (71,1-93,7%)	146,34 ^c	4,2% ^c	3.484,29
– ceftriaxone + macrolide	4.633,59	95,1% (83,5-99,4%)	1.200,43 ^d	10,3% ^d	11.654,66

^a Mortalità intraospedaliera evitata calcolata quale complemento all'unità della mortalità intraospedaliera come definita nel protocollo dello studio FASTCAP [3,4].

^b Rispetto ad amoxicillina/clavulanato.

^c Rispetto a levofloxacina.

^d Rispetto ad amoxicillina/clavulanato + macrolide.

mentale indica che ciascun successo terapeutico incrementale ottenuto utilizzando amoxicillina/clavulanato + macrolide anziché levofloxacina costerebbe all'ospedale 3.403,26 euro.

3.2.2 Mortalità intraospedaliera evitata

Esclusa dall'analisi costo/efficacia l'unica opzione terapeutica dominata (ceftriaxone), confrontando i restanti programmi sanitari (in ordine crescente di efficacia: amoxicillina/clavulanato; levofloxacina; amoxicillina/clavulanato +

macrolide; ceftriaxone + macrolide) i rapporti costo/efficacia incrementali ottenuti dai dati di questo studio indicano che (**Tab. 7**):

- ciascun decesso incrementale evitato (vale a dire, ciascun paziente sopravvissuto in più) utilizzando levofloxacina anziché amoxicillina/clavulanato costerebbe all'ospedale 2.236,47 euro;
- ciascun decesso incrementale evitato utilizzando amoxicillina/clavulanato + macrolide anziché levofloxacina costerebbe all'ospedale 3.484,29 euro;

Tabella 8 Fase prospettica dello studio FASTCAP: analisi di sensibilità, *switch* allo *switch* possibile, analisi costo/efficacia e successo terapeutico^a (valori in euro 2007)

Terapie antibiotiche	Costi ^b	Efficacia (IC 95%)	Costi incrementali (ΔC)	Efficacia incrementale (ΔE)	Rapporto costo/efficacia incrementale (ΔC/ΔE)
• Fine IV					
– ceftriaxone	3.553,75 (± 2.254,77)	78,4% (69,6-85,6%)	–	–	Dominato da amoxicillina/clavulanato + macrolide; ceftriaxone + macrolide; amoxicillina/clavulanato; levofloxacina
– amoxicillina/clavulanato + macrolide	2.961,93 (± 1.504,48)	79,1% (69,3-86,9%)	–	–	Dominato da levofloxacina
– ceftriaxone + macrolide	3.375,51 (± 2.021,93)	82,1% (72,9-89,2%)	–	–	Dominato da amoxicillina/clavulanato; levofloxacina
– amoxicillina/clavulanato	3.096,01 (± 2.176,53)	84,8% (75,0-91,9%)	–	–	Dominato da levofloxacina
– levofloxacina	2.832,19 (± 1.589,25)	85,8% (79,0-91,1%)	–	–	Levofloxacina dominante

^a Successo terapeutico come definito nel protocollo dello studio FASTCAP [3,4].

^b Media (± deviazione standard).

- ciascun decesso incrementale evitato utilizzando ceftriaxone + macrolide anziché amoxicillina/clavulanato + macrolide costerebbe all'ospedale 11.654,66 euro.

3.3 Analisi di sensibilità

L'analisi di sensibilità ha sostanzialmente confermato i risultati ottenuti con le ipotesi di ricerca iniziali.

Considerando il successo terapeutico quale parametro di esito, per i pazienti in classe IV di Fine le opzioni antibiotiche che presentano i costi minori e maggiori per paziente sono levofloxacina (2.832,19 ± 1.589,25 euro) e ceftriaxone (3.553,75 ± 2.254,77 euro), rispettivamente; inoltre, levofloxacina è risultata l'opzione antibiotica dominante rispetto alle alternative di confronto (Tab. 8).

Con riferimento, invece, alla classe V di Fine, l'analisi costo/efficacia effettuata considerando il parametro mortalità intraospedaliera evitata conferma che ceftriaxone è dominato da amoxicillina/clavulanato, poiché più costoso (+145,68 euro) e meno efficace (–1,8%), e che ceftriaxone + macrolide è l'opzione antibiotica più efficace (95,1%; IC 95%: 83,5-99,4%), ma anche più costosa (+991,04 euro vs amoxicillina/clavulanato + macrolide). In particolare, prendendo in esame le sole alternative non dominate da almeno una delle restanti opzioni antibiotiche (in ordine crescente di efficacia: levofloxacina, amoxicillina/clavulanato + macrolide, ceftriaxone + macrolide), levofloxacina presenta il minore rapporto costo/efficacia incrementale, in termini sia di successo terapeutico (1.215,07 euro) sia di sopravvivenza intraospedaliera (1.982,48 euro).

4. Discussione

Il presente articolo descrive obiettivi, metodologia e risultati di una valutazione economico-sanitaria secondaria [6,

15], cioè non prevista all'inizio della ricerca clinica, relativa al primo ciclo di antibiotico-terapia somministrata a pazienti in classe IV e V di Fine inclusi nella sola fase prospettica dello studio FASTCAP [3,4]. La mancata pianificazione dell'analisi economico-sanitaria contestualmente alla definizione del disegno dello studio rappresenta un primo limite metodologico. Conseguenza di ciò è il modesto patrimonio di informazioni disponibili sulle risorse sanitarie consumate dai diversi pazienti arruolati nello studio, che non comprende, per esempio, le visite specialistiche, gli esami di laboratorio e strumentali effettuati o, più rilevante per l'analisi dei costi, la registrazione della durata dei ricoveri in strutture a elevata intensità di tecnologia e personale specializzato, quali le Terapie Intensive [22]. Un secondo limite della ricerca è dato dall'esigenza di avvalersi di fonti diverse dal contesto del FASTCAP per la monetizzazione dei fattori produttivi di carattere sanitario considerati.

Per la valorizzazione delle risorse sanitarie, la procedura impiegata per la monetizzazione dei farmaci, coerentemente con la valutazione economica dei programmi sanitari ospedalieri [11], non ha considerato la depurazione dell'Imposta sul Valore Aggiunto e le possibili modalità di sconto differenti dal 50% del prezzo della confezione praticate nella cessione dei principi attivi agli ospedali. Tuttavia, dato il limitato impatto sul costo totale attribuibile alla monetizzazione dei principi attivi, si ritiene che una diversa procedura di valorizzazione delle molecole considerate non avrebbe comunque apportato sostanziali mutamenti ai nostri risultati.

Un ulteriore limite è costituito dall'endpoint "mortalità", poiché l'osservazione dei pazienti, relativa al solo periodo di ricovero, ha consentito di registrare il dato di mortalità intraospedaliera, ma non di valutare i decessi avvenuti nel periodo successivo alla dimissione (per esempio, a 30 giorni), con possibili riflessi sulla percentuale dei sopravvissuti nei diversi gruppi di terapia antibiotica confrontati.

Evidenziati questi limiti metodologici, i risultati della valutazione farmacoeconomica dello studio FASTCAP consentono di sviluppare alcuni commenti che riteniamo interessanti. In primo luogo lo studio, per il numero dei pazienti valutati e l'uniforme distribuzione dei Centri partecipanti sul territorio nazionale, è da considerarsi rappresentativo della realtà assistenziale delle Medicine Interne italiane.

Per quanto concerne la valorizzazione delle risorse, il ruolo di *driver* dei costi spetta alla degenza (Tab. 5), coerentemente con quanto sottolineato dalla recente letteratura internazionale sulla valutazione economica di differenti protocolli di antibiotico-terapia ospedaliera delle polmoniti acquisite in comunità [17,20,21].

Tuttavia, occorre rilevare che diversi studi clinici evidenziano come il precoce passaggio dalla somministrazione endovenosa della terapia antibiotica a quella orale (*early switch*) consenta una diminuzione significativa della durata della degenza, del costo-terapia e, quindi, dei costi di gestione ospedaliera delle CAP [23-25].

Nello studio FASTCAP si è osservata, invece, una tendenza verso una maggiore durata della degenza, per entrambe le classi di Fine, nei casi con *switch* rispetto ai restanti pazienti (Tab. 4). Questo dato è in parte conseguente alla sostanziale diversità della casistica valutata in condizioni di *real-life*, come nel FASTCAP, rispetto alla popolazione selezionata arruolata nei trial clinici. Il 70,6% dei pazienti della fase prospettica del FASTCAP ha un'età compresa tra 65 e 90 anni, il 19,2% supera i 90 anni e nel 68% dei casi sono presenti due o più patologie croniche associate [3,4]: questa è, di fatto, la casistica complessa generalmente esclusa dai trial clinici. Nello studio TARGET [17], per esempio, un trial controllato e randomizzato, la *sequential therapy* con moxifloxacina ev/po vs amoxicillina/clavulanato ev/po ha ridotto la durata della degenza, ma questo risultato è difficilmente trasferibile nella pratica clinica, in quanto ottenuto in uno specifico e particolare subset di pazienti: età non superiore a 56 anni, soltanto il 28% con una pregressa patologia broncopolmonare, con esclusione dei casi con comorbidità associate.

Nei pazienti più anziani lo sviluppo di gravi complicanze (un terzo dei pazienti ha una o più complicanze durante il ricovero per CAP), la durata della degenza e la mortalità sono significativamente maggiori. La prevalenza delle comorbidità multiple, in particolare, aumenta con l'età e anche questo è un fattore indipendente associato a maggiore mortalità [26]. L'*outcome* clinico e la gestione dei casi in condizioni di *real-life*, come nello studio FASTCAP, risultano pertanto fortemente condizionati, oltre che dall'efficienza del trattamento, dalla gravità della CAP e, in maniera significativa, anche dalle caratteristiche polipatologiche dei pazienti di età avanzata.

Appare inoltre rilevante sottolineare che, nelle analisi dei costi effettuate seguendo le ipotesi di partenza, il costo del farmaco risulta inferiore al 5% del costo totale delle risorse sanitarie per la gestione delle CAP ospedaliere.

I risultati del FASTCAP documentano una buona concordanza tra le raccomandazioni FADOI sulla gestione delle

CAP in Medicina Interna [3,4] e i dati dell'analisi costo/efficacia (Tab. 6).

Con riferimento alla classe IV di Fine, levofloxacina in monoterapia appare essere dominante: ciò significa che questo antibiotico libera risorse a fronte di un'efficacia maggiore rispetto alle opzioni concorrenti. La massima efficienza economica della levofloxacina può tradursi in importanti risparmi di budget in Medicina Interna: per esempio, se la totalità dei 111 pazienti in classe IV di Fine in terapia con ceftriaxone fosse stata trattata con levofloxacina, la struttura avrebbe ottenuto, a fronte di un'efficacia incrementale pari a +7,4%, un risparmio per paziente pari alla differenza tra i costi terapeutici totali di levofloxacina e di ceftriaxone (3.032,19 - 3.666,95 euro = -634,76 euro) e, di conseguenza, un risparmio complessivo per i pazienti in classe IV di Fine trattati con ceftriaxone pari a $634,76 \times 111 = 70.458,36$ euro.

Nella classe V di Fine, l'associazione amoxicillina/clavulanato + macrolide presenta costi ed efficacia maggiori rispetto alle alternative non dominate.

Questo risultato del FASTCAP per la classe V di Fine trova corrispondenza con le indicazioni di uno studio prospettico [27], che ha dimostrato un evidente vantaggio in termini di sopravvivenza della terapia antibiotica di combinazione nei pazienti con polmonite grave. La *dual therapy*, intesa come la combinazione nella terapia delle CAP gravi di una cefalosporina di terza generazione con un macrolide o un fluorochinolone, è da considerare come scelta ottimale anche secondo altri autori [28]. L'associazione di due antibiotici è inoltre raccomandata nelle CAP gravi come terapia empirica "ragionata" nel recente documento di consenso dell'Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society [29].

Tuttavia, mentre esistono valori soglia in merito al costo per anno di vita salvato [30,31], mancano invece analoghe indicazioni per guarigione ottenuta (per esempio, successo terapeutico incrementale ottenuto nel FASTCAP) o per vita salvata (per esempio, mortalità intraospedaliera incrementale evitata nello studio FASTCAP). Pertanto, non è possibile formulare un giudizio definitivo in merito alla sostenibilità economica del rapporto costo/efficacia incrementale dell'associazione amoxicillina/clavulanato + macrolide nella classe V di Fine, poiché tale terapia antibiotica non è dominante rispetto alle alternative.

Nel caso di non dominanza, sotto il profilo economico, la scelta dell'antibiotico ottimale dipende, infatti, non solo dal rapporto costo/efficacia incrementale, ma anche dal budget per paziente che la struttura ospedaliera intende allocare alla terapia antibiotica.

In particolare, con riferimento alla classe V di Fine, se il budget per paziente aumentasse da 2.989,37 (costo totale della terapia amoxicillina/clavulanato, prima alternativa terapeutica non dominata in ordine crescente di efficacia) fino a 3.286,82 euro, l'alternativa da scegliersi sarebbe levofloxacina, in quanto più efficace, in questa valutazione economico-sanitaria, di amoxicillina/clavulanato (Tabb. 6 e 7).

5. Conclusioni

Diversi studi hanno dimostrato che il rispetto sistematico delle linee guida nell'ottimizzazione della terapia antimicrobica empirica migliora in modo significativo l'*outcome* dei pazienti con CAP, in termini di maggiori successi terapeutici e di minore mortalità. Nello studio FASTCAP, la diffusione e la discussione delle raccomandazioni FADOI hanno prodotto un effetto positivo "misurabile" in termini di migliore risposta alla terapia antibiotica. Relativamente ai successi terapeutici, per i pazienti in classe IV di Fine, i dati dello studio analizzati nella presente valutazione farmacoeconomica indicano che la monoterapia con levofloxacina mostra evidenza di razionalità non solo sul piano clinico, ma anche su quello economico. Per i pazienti in classe V di Fine, invece, la preferibilità di amoxicillina/clavulanato + macrolide, riguardo ai maggiori successi terapeutici, e di ceftriaxone + macrolide, in relazione alla minore mortalità intraospedaliera, è condizionata dal budget superiore richiesto per il singolo paziente.

Ringraziamenti

Lo studio è stato sostenuto grazie a un grant di ricerca reso disponibile da sanofi-aventis SpA Italia. Gli autori ringraziano la dott.ssa Monica Larosa, Direzione Medica di sanofi-aventis Italia, e lo Studio Associato Airoldi, Cicogna e Ghirri di Milano per il contributo nell'effettuazione delle analisi descritte nel testo.

Dichiarazione di conflitto di interessi

C. Lazzaro ha ricevuto onorari per consulenza da parte di Astellas, AstraZeneca, Bayer Schering Pharma, Grandis Biopharmaceuticals, Italfarmaco, Merck-Serono, sanofi-aventis; onorari per comunicazioni congressuali da parte di AstraZeneca, Bayer Schering Pharma, GlaxoSmithKline, Lundbeck, sanofi-aventis.

I. Iori ha ricevuto onorari per consulenza da Pfizer, onorari per comunicazioni congressuali da GlaxoSmithKline e sanofi-aventis.

G. Gussoni ha ricevuto onorari per consulenza da sanofi-aventis.

Bibliografia

- [1] Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996;275(2):134-41.
- [2] Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336(4):243-50.
- [3] Blasi F, Iori I, Bulfoni A, et al. Can CAP-guidelines adherence improve patient outcome in internal medicine departments? (Submitted to *Eur Respir J*, Jan 2008.)
- [4] Iori I, Gussoni G, Blasi F, et al. Linee guida e gestione ospedaliera delle polmoniti acquisite in comunità: l'esperienza italiana dello studio FASTCAP. *Italian Journal Medicine* 2008;2(1):5-18.
- [5] Blasi F, Bulfoni S, Concia E, et al. Gestione delle infezioni delle basse vie respiratorie in Medicina Interna. *GIMI* 2002;1(Suppl 2):1-69.
- [6] Drummond MF, Schulper MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd Ed. Oxford: Oxford University Press, 2005:39-43,55-101,103-36.
- [7] Grassi C, Casali L, Curti E, Tellarini M, Lazzaro C, Schito G; SMART Study Group. Studio Multicentrico con Moxifloxacina nel Trattamento delle Riacutizzazioni di Bronchite Cronica. Efficacy and safety of short course (5-day) moxifloxacin vs 7-day ceftriaxone in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB). *J Chemother* 2002;14(6):597-608.
- [8] GioFil. VDA.Net. Banca Dati Sanitaria Farmaceutica (15 giugno 2007).
- [9] Trudu G, Iapichino G, Gattinoni L. Scheda di rilevamento delle ore di assistenza infermieristica in un reparto di terapia intensiva. *Scenario* 1987;3:14-6.
- [10] Pucci P, Congiu P, Cagliendo A, et al. Valutazione del potenziale di risparmio di costi diretti derivante dall'utilizzo delle cefalosporine parenterali unum in die in ambiente ospedaliero. Milano: IMS Health, 1992.
- [11] Lazzaro C. Analisi di minimizzazione dei costi del trattamento della leucemia cronica con fludarabina fosfato (Fludara®) ev e po: metodologia e risultati. *Farmeconomia Percorsi Terapeutici* 2004;5:265-72.
- [12] Ospedale Maggiore di Milano. Rapporto di Gestione 1999. Milano: Ospedale Maggiore di Milano, 2001.
- [13] Turolla A. La determinazione e il controllo dei costi nelle organizzazioni ospedaliere. Milano: Giuffrè, 1997:43-74.
- [14] Sistema Statistico Nazionale. Istituto Nazionale di Statistica. Compendio statistico italiano. www.istat.it/Anumital/Astatset/prez.htm (7 luglio 2007).
- [15] Siegel JE, Weinstein MC, Torrance GW. Reporting cost-effectiveness studies and results. In: Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC (eds). *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press, 1996:276-303.
- [16] Briggs A, Schulper M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford: Oxford University Press, 2006:4-5.
- [17] Drummond MF, Becker DL, Hux M, et al. An economic evaluation of sequential iv/po moxifloxacin therapy compared to iv/po co-amoxiclav with or without clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Chest* 2003;124(2):526-35.
- [18] Ramirez JA. Switch therapy with beta-lactam/beta-lactamase inhibitors in patients with community-acquired pneumonia. *Ann Pharmacother* 1998;32(1):S22-6.
- [19] Viale P, Scudeller L, Petrosillo N, et al. Clinical stability in human immunodeficiency virus-infected patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004;38(2):271-9.
- [20] Fine MJ, Pratt HM, Obrosky DS, et al. Relation between length of hospital stay and costs of care for patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2000;109(5):378-85.
- [21] Wasserfallen JB, Erard V, Cometta A, Calandra T, Lamy O.

- Cost-effectiveness of full-course oral levofloxacin in severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2004;24(4):644-8.
- [22] Cavallo MC, Lazzaro C, Tabacchi M, et al. Il costo del reparto di terapia intensiva in Italia: risultati da un'indagine empirica su un campione di 12 centri. *Minerva Anestesiol* 2001;67:41-53.
- [23] Oosterheert JJ, Bonten MJ, Schneider MM, et al. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial. *BMJ* 2006;333(7580):1193.
- [24] Ramirez JA, Vargas S, Ritter GW, et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge: a prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999;159(20):2449-54.
- [25] Lee RW, Lindstrom ST. Early switch to oral antibiotics and early discharge guidelines in the management of community-acquired pneumonia. *Respirology* 2007;12(1):111-6.
- [26] Fernández-Sabé N, Carratalà J, Rosón B, et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine* 2003;82(3):159-69.
- [27] Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, et al; International Pneumococcal Study Group. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(4):440-4.
- [28] Weiss K, Tillotson GS. The controversy of combination vs monotherapy in the treatment of hospitalized community-acquired pneumonia. *Chest* 2005;128(2):940-6.
- [29] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl 2):S27-72.
- [30] Mark DB, Hlatky MA, Califf RM, et al. Cost effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332(21):1418-24.
- [31] Messori A, Santarlaschi B, Trippoli S, Vaiani M. Controvalore economico del farmaco e beneficio clinico: stato dell'arte della metodologia e applicazione di un algoritmo farmaco-economico. *PharmacoEconomics Italian Research Articles* 2003;5:53-67.