

Management e qualità Database amministrativi come risorsa accessibile e strumento efficiente per l'epidemiologia cardiovascolare Metodologia generale e scenari di applicazione ai modelli della cronicità e dello scompenso

Simona Monte¹, Caterina Fanizza¹, Marilena Romero¹, Elisa Rossi², Marisa De Rosa²,
Gianni Tognoni¹

¹Laboratorio di Farmacoepidemiologia, Centro Studi SIFO, Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro (CH),
²Cineca, Consorzio Interuniversitario, Bologna

Key words:
Cardiovascular diseases;
Database; Drugs;
Epidemiology.

The broader availability of administrative databases, characterized by increasing data reliability, related to the various steps of the healthcare process, has become also in Italy an important resource for epidemiological studies. Specifically, the methodological developments in the handling and analysis of drug prescription files can be seen as the original and highly informative backbone of a comprehensive monitoring of healthcare delivery processes.

The area of chronic cardiovascular treatments occupies a privileged space in these developments, which are illustrated in the paper, with a synthetic presentation of the methodology supported by a model analysis of the epidemiology of heart failure in a healthcare district and by a reference list which has been conceived to provide to the reader a comprehensive perspective on an area so far largely unexplored.

(GIC - G Ital Cardiol 2006; 7 (3): 206-216)

© 2006 CEPI Srl

Ricevuto il 30 agosto
2005; nuova stesura il 18
novembre 2005; accettato
il 23 novembre 2005.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Simona Monte

Laboratorio
di Farmacoepidemiologia
Centro Studi SIFO
Consorzio Mario
Negri Sud
Via Nazionale, 8/A
66030 S. Maria Imbaro (CH)
E-mail:
monte@negrisud.it

Introduzione

Il contesto conoscitivo e culturale nel quale si colloca questo contributo può essere riassunto secondo l'articolazione dei concetti e degli obiettivi rappresentati nella Figura 1. Non è difficile riconoscerci uno spettro di argomenti divenuti progressivamente centrali nell'attenzione della cardiologia, da una parte perché occupano un ruolo crescente nella letteratura scientifica qualificata, dall'altra perché rimandano all'attività di "valutazione" di una sanità orientata in senso gestionale-aziendale.

Riprendendo sinteticamente i messaggi più rilevanti ed operativi della Figura 1, con termini e sequenze che riflettono anche lo schema generale del lavoro, si può dire che:

- la cardiologia ha bisogno di strumenti e di metodologie che permettano di descrivere, analizzare e comprendere le storie complessive dei pazienti e delle popolazioni portatrici di patologie cardiovascolari e delle loro comorbilità¹;
- il carico assistenziale della malattia cardiovascolare (così centrale nelle valutazioni epidemiologiche, di salute pubblica, economiche) non può di fatto fare riferi-

mento ai dati selezionati e frammentati prodotti dai trial e/o da studi o registri puntuali *ad hoc*: la dissociazione complessiva tra, da una parte le linee guida e le attese basate sulla *evidence-based medicine*²⁻⁴, dall'altra la quotidianità delle tante pratiche (variabili e disperse) è ormai nota, e deve essere assunta come una realtà su cui lavorare in termini di ricerca, e non semplicemente di raccomandazioni e/o sanzioni⁵;

- in sistemi sanitari universali come il Sistema Sanitario Nazionale italiano, la documentazione amministrativa delle pratiche e dei percorsi cui sono esposti/assegnati pazienti-popolazioni è per definizione la fonte informativa più immediatamente accessibile e reale su quanto il sistema sanitario decide e fa, in termini sia diagnostici che di interventi terapeutici: le storie amministrative dei pazienti, ricostruibili attraverso il collegamento dei principali database⁶⁻¹⁷ che registrano le diverse procedure ai fini di gestione amministrativo-economica, richiedono semplicemente di essere trattate con adeguate procedure di controllo formale^{14,15,18-21} per tradursi in profili clinico-epidemiologici; questi includono le stesse misure "robuste" di esito previste per la valutazione sperimentale di

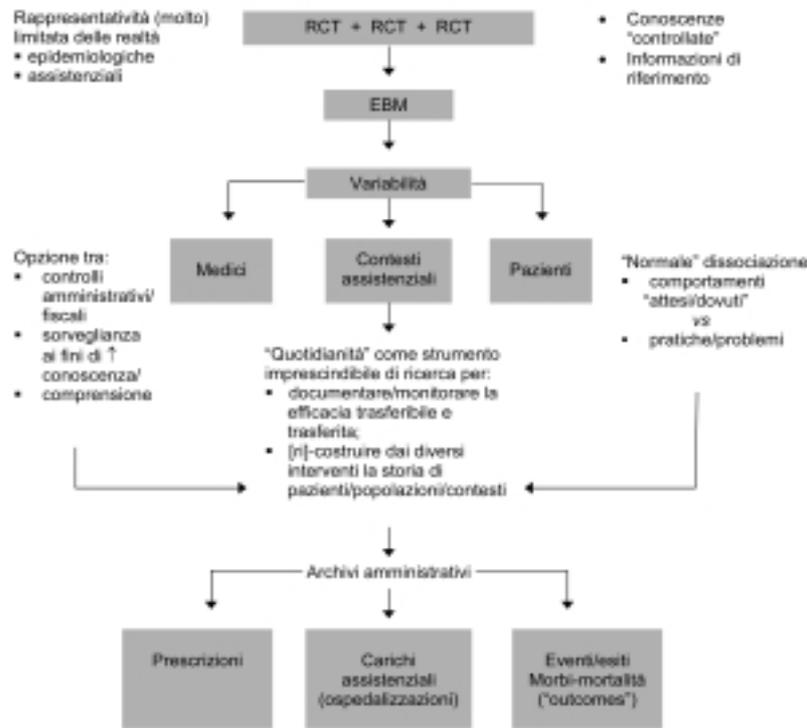


Figura 1. La centralità gestionale di ricerca dei dati amministrativi. EBM = medicina basata sull'evidenza; RCT = trial clinico randomizzato.

interventi (ad esempio ospedalizzazione, morbilità-mortalità), le uniche ragionevolmente utili per monitorare il grado di trasferibilità e di appropriatezza (da *efficacy* ad *effectiveness* ad *efficiency*);

- per la sua “normale” disponibilità (prolungata nel tempo ed ubiquitaria rispetto all’universo della popolazione), l’ambito informativo dei database amministrativi rappresenta una risorsa a basso costo ed altamente flessibile²²⁻²⁴, per produrre conoscenze originali e tempestive sulle tante e sempre nuove domande che inevitabilmente emergono da un settore come quello cardiovascolare, che: a) è dominante in termini di prevalenza epidemiologica ed è caratterizzato da un’alta variabilità di espressioni cliniche nei diversi gruppi di età, come documenta anche la sostanziale eterogeneità prognostica delle diverse popolazioni nelle carte di rischio; b) è gestito con criteri fortemente variabili in termini di intensità di interventi farmacologici e non, ancor più se in presenza di comorbidità; c) può vantare un forte turnover di novità (certo di mercato, anche se non sempre di sostanza) che vengono proposte sia a livello diagnostico (non necessariamente in rapporto a nuove tecnologie: vedi soglie di normalità per ipertensione e/o di glicemia), che di trattamenti.

Materiali e metodi

Fonti generali di dati e di indicatori

Come dato amministrativo viene adottata in questo lavoro la seguente definizione: *una informazione che segnala e documenta un contatto (predefinito e codifica-*

to in modo univoco) tra un(a) cittadino(a)/paziente e un’agenzia del sistema socio-sanitario e permette così di riconoscere in quella “prestazione” una persona portatrice di un problema/domanda.

Con il suo titolo e il diagramma di flusso, la Figura 2 riassume ed applica alla realtà socio-sanitaria italiana, le potenzialità dei database amministrativi, identificando anche i prodotti conoscitivi intermedi che se ne possono ottenere con procedure che fanno del dato amministrativo un’informazione utilizzabile in senso epidemiologico.

L’archivio delle prestazioni farmaceutiche è allo stesso tempo il punto di partenza, il denominatore, l’asse portante del percorso di analisi. Le ragioni sono sostanzialmente tre:

- la prima è di ordine storico-pragmatico: la farmacoepidemiologia è stata la prima e di gran lunga la più produttiva delle branche dell’epidemiologia che ha letto i “consumi” dei farmaci come descrittori affidabili del grado quali-quantitativo di presenza-esposizione dei pazienti agli interventi sanitari^{12-15,25-36};
- la seconda ragione integra la prima: il farmaco è un indicatore allo stesso tempo molto semplice e molto articolato in termini di identificazione-registrazione di problemi, pazienti, prestazioni^{12,13,16,17,37-41}. Lo studio delle prescrizioni permette, infatti, di riconoscere-incrociare: a) indicazioni/bisogni reali vs raccomandati/dovuti vs percepiti/richiesti da medici e utenti; b) pressioni/andamenti di mercato vs variabilità di scelte conoscitive e culturali; c) profili puntuali trasversali di prevalenza di esposizione vs storie di cronicità più o meno prolungate e descrivibili longitudinalmente (prospettivamente e retrospettivamente);

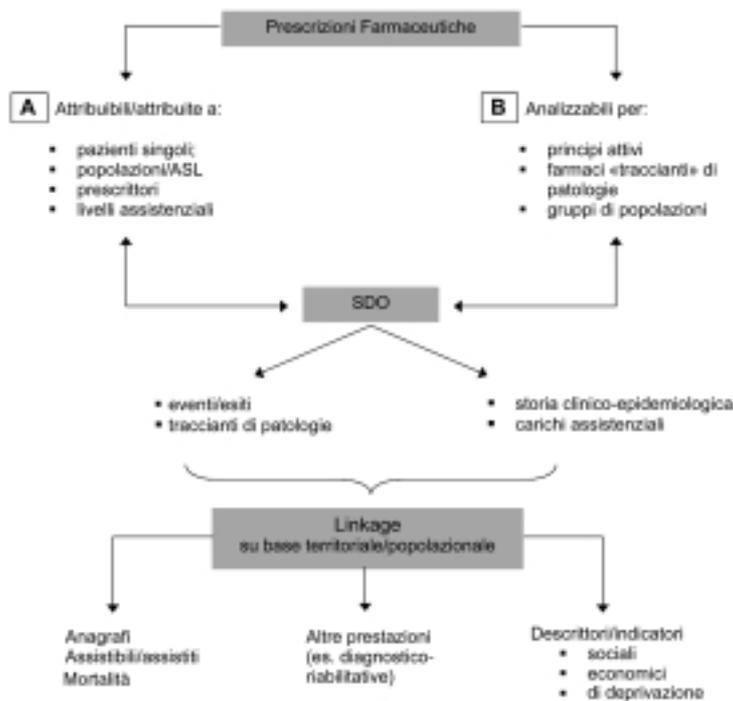


Figura 2. Dai principi generali, agli strumenti concreti, agli incroci possibili. ASL = Azienda Sanitaria Locale; SDO = scheda di dimissione ospedaliera.

• la terza ragione, più ovvia e ben nota al mercato, ma spesso trascurata dall’epidemiologia, è la sostanziale universalità (unica tra le prestazioni sanitarie) di questo indicatore.

Per passare da dato di consumo ad informazione di epidemiologia assistenziale, l’atto prescrittivo deve essere collegato, per essere riconducibile anche al medico prescrittore, con il dato anagrafico degli “esposti” (= degli “assistiti” che sono una frazione misurabile dell’universo dei cittadini, gli “assistibili”), avendo effettuato gli opportuni controlli qualitativi.

Ogni popolazione è in questo modo descrivibile in rapporto sia alla naturale distribuzione delle patologie e dei problemi che alla variabile assistenziale, che è il prodotto dell’interazione tra le decisioni della medicina, l’individualità delle richieste e dei comportamenti dei pazienti, le strategie del mercato.

La terza componente principale è quella delle schede di dimissione ospedaliera (e/o eventualmente di altre prestazioni istituzionali rilevanti che si volessero aggiungere: dal day-hospital, agli ambulatori specialistici, alle residenze assistenziali sanitarie, alla riabilitazione), che coincide di fatto con:

- gli eventi clinici maggiori;
- i bisogni assistenziali percepiti come sufficientemente rilevanti da motivare un ricovero, o un intervento “diverso” (più specialistico e/o più gravoso) rispetto alla gestione ordinaria.

Le popolazioni che vivono nelle micro o macroaree di interesse possono essere alternativamente descritte/qualificate (là dove è necessario) attraverso indicatori socioeconomici generali o specifici (dagli indici di

vecchiaia a quelli di deprivazione), che permettono eventualmente di meglio interpretare e confrontare (con opportuni fattori di correzione) i dati amministrativi relativi alle prestazioni⁴²⁻⁴⁴ (Tabella 1).

Il *know-how* che viene qui applicato in modo esemplificativo ad una popolazione, per documentarne l’esposizione e la storia cardiovascolare, è stato sviluppato e testato in modo estremamente dettagliato (sia per quanto riguarda definizioni, criteri di analisi, percorsi di validazione dei dati e di *record linkage*) dalla collaborazione di tre gruppi di ricerca, il Laboratorio dei Si-

Tabella 1. Dati amministrativi come risorsa epidemiologica e di salute pubblica.

- Popolazioni osservate nella routine assistenziale (prevalentemente extraospedaliera) vs popolazioni attese sulla base di trial spesso basati su contesti ospedalieri e su pazienti selezionati.
- Disponibilità di avere popolazioni sufficientemente numerose per creare sottogruppi su:
 - condizioni relativamente rare (ad esempio i cronici giovani; i grandi anziani [> 85 anni] sani vs altamente gravosi);
 - variabilità di storie cliniche in rapporto a variabilità di contesti assistenziali.
- Grande flessibilità nella costruzione di coorti longitudinali (che incorporano anche “eventi di esiti”) mirate per problemi/popolazioni.
- Strumento imprescindibile per programmi di valutazione e formazione basati su dati reali, aggiornati, pertinenti e non su estrapolazioni da letterature e modelli proiettivi (l’esempio forse più tipico e pertinente potrebbe essere l’uso di questi dati per un progetto come il RIACE).

stemi Informatici ed Epidemiologia Assistenziale^{14,15,42,44}, il Centro Studi SIFO^{12,13,16,29-34,37,38} e il Cineca^{35,36,45}.

In particolare, l'esperienza maturata al Cineca, con il sistema ARGO per il monitoraggio on-line dei dati di prescrizione farmaceutica, ha reso possibile la condivisione di informazioni con la creazione di un osservatorio (banca dati ARNO), con dati omogenei, su un campione di diverse realtà prescrittrici sparse sul territorio nazionale. Uno degli obiettivi di questo osservatorio è quello di produrre nel tempo dati epidemiologici, economici e indicatori di confronto, seguendo una metodologia comune di analisi⁴⁶.

All'interno di questa banca dati, contenente tutte le informazioni pertinenti per una popolazione totale di 9 273 295 soggetti, appartenenti a 7 Regioni italiane e a 28 Aziende Sanitarie Locali (ASL)^{35,36,45}, sono stati analizzati i dati (prescrizioni, anagrafe, schede di dimissione ospedaliera) di un'ASL campione, scelta come modello.

La descrizione della popolazione individuata relativamente all'esposizione al trattamento (nel suo complesso e stratificata per sesso ed età) ha richiesto un'analisi dei dati prescrittivi più articolata, in rapporto a: a) farmaci "indicatori di problemi"; b) grado di cronicità; c) complessità e gravità della patologia cardiovascolare (presenza di comorbilità e ospedalizzazioni).

Validazione del farmaco come indicatore di problemi: il caso dello scompenso

Al di là della loro appartenenza ad un gruppo terapeutico ATC, i farmaci, presi singolarmente o in combinazione tra di loro, possono di fatto coincidere con la definizione di problemi/condizioni cliniche^{12,13,16,17,37,38}.

Nell'ambito delle patologie cardiovascolari, e nel caso specifico dello scompenso, non esiste evidentemente una corrispondenza univoca tra il farmaco tracciante e il problema: ciò impone una strategia di definizione per approssimazioni e verifiche di congruenza.

In particolare, le molecole che, in diverse combinazioni (praticamente quasi mai in monoterapia) entrano negli schemi terapeutici dello scompenso e sono indicatrici di tale patologia sono molte: dalle più antiche (digitale, furosemide) agli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, che sono il trattamento di fondo nel 90% dei pazienti, ai betabloccanti specifici (di cui il carvedilolo è attualmente il più frequentemente utilizzato), allo spironolattone, agli antagonisti dell'angiotensina II.

Un passaggio essenziale è la ricostruzione, attraverso la combinazione delle due variabili quantitative: numero di confezioni e durata-continuità dell'esposizione, del grado di durata-cronicità, con la duplice finalità di confermare la solidità del ruolo dei farmaci come traccianti di problemi e permettere di documentare-quantificare "l'area sotto la curva" dell'esposizione al farmaco^{17,38}.

Risultati

Il profilo epidemiologico cardiovascolare di una popolazione campione

L'ASL campionata ha una popolazione che secondo i dati ISTAT è di 184 987 abitanti, che corrispondono (una volta che si fa la verifica di coincidenza con l'anagrafe sanitaria) a 179 236 assistibili, ognuno dei quali è qualificabile in termini di età, sesso, medico di base, tipo e quantità di confezioni farmaceutiche prescritte (e perciò relativi costi), altre prestazioni sanitarie ricevute nell'ASL di appartenenza o in altre del Sistema Sanitario Nazionale.

In particolare, la caratterizzazione della popolazione in studio per le due variabili sesso ed età è esemplificata nella Figura 3, mentre la distribuzione delle prescrizioni, per sottogruppi terapeutici è riportata nella Figura 4.

Pur nella semplificazione quasi banale, e apparentemente ovvia, di queste elaborazioni alcune osservazioni possono essere utili:

- tra i 179 236 soggetti, 49 163 (20 850 maschi e 28 313 femmine) hanno assunto un farmaco cardiovascolare nel corso del 2002. Le stime di prevalenza sulla popolazione assistibile dello stesso sesso, in un unico "modulo" ASL, sottolineano che la popolazione esposta a trattamenti cardiovascolari corrisponde al 24.4% degli uomini e al 30.2% delle donne;

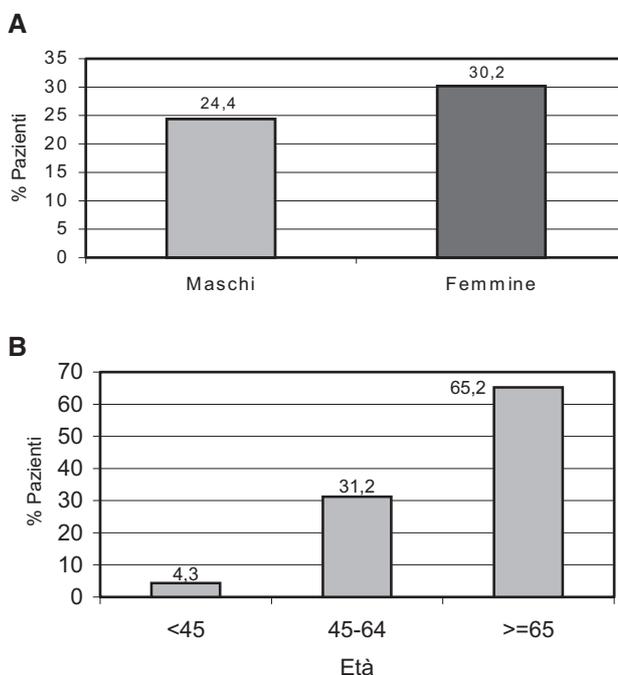


Figura 3. Popolazioni esposte a farmaci cardiovascolari in un'Azienda Sanitaria Locale modello. A: percentuale di pazienti nella popolazione maschile e in quella femminile. I denominatori (= assistibili) sono 85 365 maschi e 93 871 femmine. I numeratori (= assistiti; trattati; esposti) sono 20 850 maschi e 28 313 femmine. B: percentuale di pazienti nella popolazione suddivisa per età. I denominatori (= assistibili) sono 83 012 soggetti con età ≤ 45 anni; 50 420 con età 45-65 anni; 45 804 con età ≥ 65 anni. I numeratori (= assistiti; trattati; esposti) sono 3568 soggetti con età ≤ 45 anni; 15 721 con età 45-65 anni; 29 874 con età ≥ 65 anni.

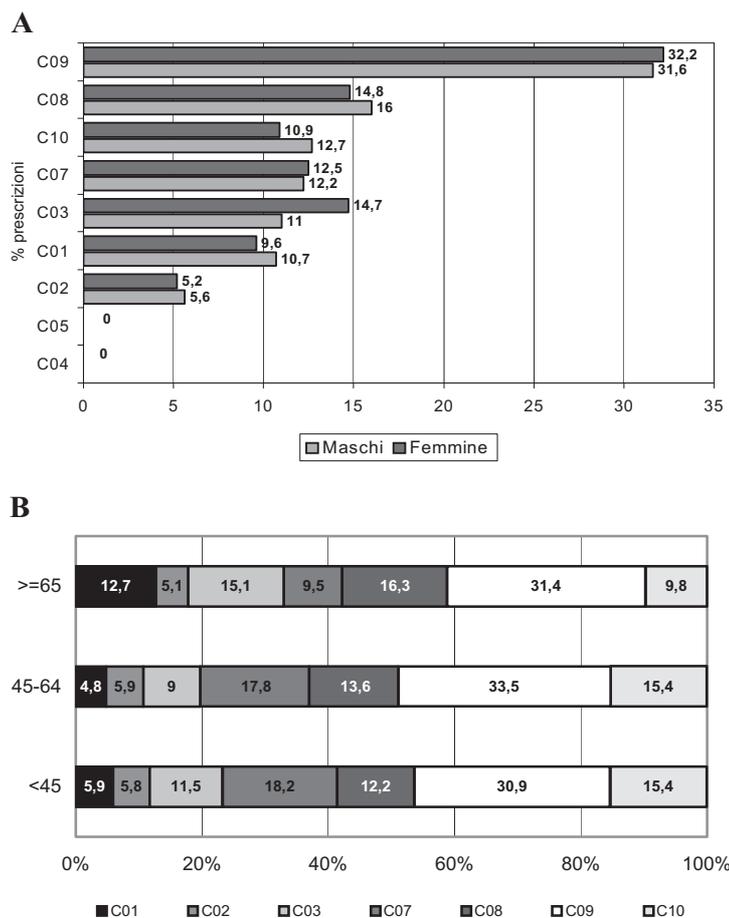


Figura 4. Percentuale di prescrizioni di farmaci, identificati attraverso il codice ATC (sottogruppo terapeutico), sul totale delle prescrizioni cardiovascolari per sesso e per età. A: percentuale di prescrizioni (n = 40 178) nei maschi; percentuale di prescrizioni (n = 52 630) nelle femmine. B: percentuale di prescrizioni (n = 4862) nei soggetti con età < 45 anni; percentuale di prescrizioni (n = 26 941) nei soggetti con età compresa tra 45 e 64 anni; percentuale di prescrizioni (n = 61 005) nei soggetti ≥ 65 anni. C01 = terapia cardiaca; C02 = antipertensivi; C03 = diuretici; C04 = vasodilatatori periferici; C05 = vasoprotettori; C07 = betabloccanti; C08 = calcioantagonisti; C09 = sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina; C10 = sostanze ipolipemizzanti.

- l'uso di farmaci cardiovascolari nella popolazione stratificata per età è letteralmente una rarità per giovani adulti (4.3%; 3568/83 012 soggetti), mentre tale prescrizione interessa i due terzi della popolazione con un'età che solo in modo minoritario è entrata negli studi che hanno fondato l'evidence-based medicine (il 65.2% dei soggetti ha un'età ≥ 65 anni);
- l'analisi del totale delle prescrizioni di farmaci cardiovascolari nei maschi (40 178 prescrizioni), nelle femmine (52 630 prescrizioni) e nelle diverse fasce di età: < 45 anni (4862 prescrizioni), 45-64 anni (26 941 prescrizioni), ≥ 65 anni (61 005 prescrizioni) sottolinea che per nessuna classe terapeutica ci sono differenze rilevabili attribuibili al sesso o, più sorprendentemente, all'età, ad esclusione di alcuni gruppi terapeutici, quale ad esempio la terapia cardiaca (glicosidi cardiaci), in cui è evidente un aumento sostanziale delle prescrizioni all'aumentare dell'età (5.9% per i soggetti con età < 45 anni vs 12.7% per i soggetti ≥ 65 anni).

La descrizione della popolazione in rapporto all'esposizione al trattamento produce i risultati riportati nella Tabella 2, assolutamente fondamentale per tutta la logica dell'uso del database. Dall'applicazione dei pun-

ti sopra esposti risulta che dei 49 163 soggetti che assumono almeno un farmaco cardiovascolare, sono risultati cronici, secondo i nostri criteri, 38 401 (78.1%) pazienti (riquadro grigio nella Tabella 2).

Dalle analisi generali a quelle per problemi

Il quadro generale della Tabella 1 è applicato a:

- l'epidemiologia clinico-assistenziale dello scompenso cardiaco, assunto come patologia tracciante;
- la stima di prevalenza ed evoluzione di pazienti con più problemi/patologie, cardiovascolari e non (epidemiologia della complessità assistenziale);
- il profilo quali-quantitativo della "gravosità" assistenziale, misurata conservativamente in termini di prestazioni ospedaliere, che sono da una parte quelle a più alto costo, dall'altra quelle che indicano una non soddisfacente-sufficiente gestibilità del problema, per una possibile discontinuità ospedale-medicina generale.

Per un'epidemiologia dello scompenso

L'applicazione sequenziale dei passi sopra indicati: farmaci traccianti → stratificazione, per intervalli di età a diverso grado di frequenza attesa di pazienti con scom-

Tabella 2. Distribuzione dei pazienti per livello e durata dell'esposizione cardiovascolare.

N. confezioni	Durata dell'esposizione cardiovascolare (mesi)					Totale
	≤ 1	1-3	3-6	6-9	9-12	
1-3	7000 (14.24%)	424 (0.86%)	302 (0.61%)	216 (0.44%)	70 (0.14%)	8012 (16.30%)
4-6	927 (1.89%)	1166 (2.37%)	1477 (3.00%)	1456 (2.96%)	613 (1.25%)	5639 (11.47%)
7-12	102 (0.21%)	458 (0.93%)	1266 (2.58%)	3263 (6.64%)	3612 (7.35%)	8701 (17.70%)
≥ 13	6 (0.01%)	91 (0.19%)	619 (1.26%)	3453 (7.02%)	22 642 (46.05%)	26 811 (54.53%)
Totale	8035 (16.34%)	2139 (4.35%)	3664 (7.45%)	8388 (17.06%)	26 937 (54.79%)	49 163 (100%)

La popolazione che ha assunto almeno un farmaco cardiovascolare (49 163 soggetti) è stata esaminata considerando sia il livello di esposizione ai farmaci (numero confezioni), che la durata della terapia (durata dell'esposizione cardiovascolare). Questa metodologia analitica si sviluppa per step: rilevazione del numero di confezioni che il paziente riceve nell'arco di 1 anno; suddivisione dei soggetti in base all'intervallo temporale che intercorre tra la prima e l'ultima prescrizione ricevuta (nello stesso periodo di tempo); incrocio tra le due variabili (numero confezioni e intervallo temporale) per calcolare la durata dell'esposizione "pesata" per il numero di confezioni assunte; identificazione dei soggetti cronici, definiti come tali quelli che assumono più di tre confezioni per un periodo > 3 mesi, che risultano pari a 38 401 pazienti (riquadro grigio).

penso → verifica/consolidamento restrittivo attraverso la focalizzazione sulla popolazione "cronicamente trattata", porta ai risultati riassunti nella Figura 5 e nella Tabella 3.

La prima variabile presa in considerazione, nell'obiettivo di identificare la coorte di pazienti con scompenso, è l'età: tra i 179 236 soggetti della ASL campio-

Tabella 3. Distribuzione per sesso e per età dei soggetti cronici per scompenso.

Fasce di età (anni)	Maschi	Femmine	Totale
55-64	291 (7.0%)	205 (5.0%)	496 (12.0%)
65-74	576 (13.9%)	594 (14.4%)	1170 (28.3%)
75-84	671 (16.2%)	879 (21.3%)	1550 (37.5%)
≥ 85	276 (6.7%)	643 (15.5%)	919 (22.2%)
Totale	1814 (43.9%)	2321 (56.1%)	4135 (100%)

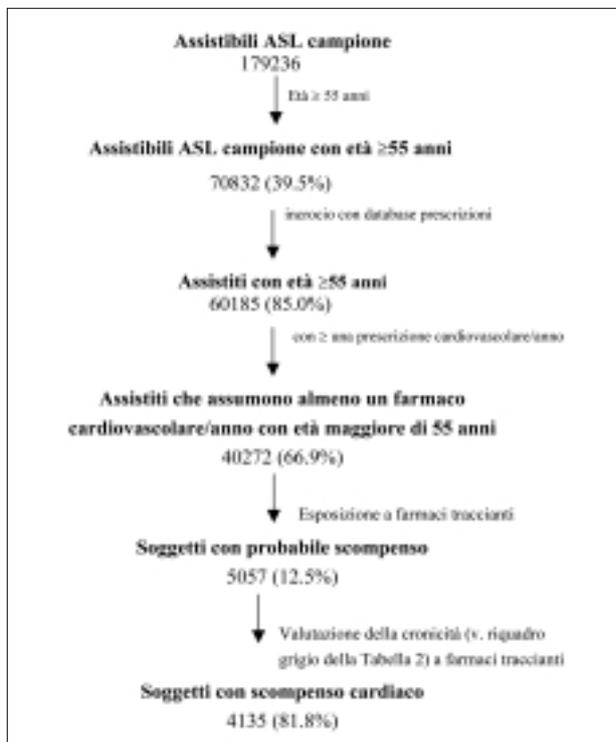


Figura 5. Percorso di analisi per l'individuazione della popolazione con scompenso cardiaco. Le percentuali si riferiscono sempre al denominatore immediatamente precedente. I pazienti probabilmente con scompenso equivalgono al 12.5% della popolazione di riferimento (≥ 55 anni); quelli con scompenso ragionevolmente certo al 10.3%. ASL = Azienda Sanitaria Locale.

ne, 70 832 (39.5%) hanno un'età ≥ 55 anni, 60 185 assumono almeno un farmaco e di questi 40 272 (66.9%) sono esposti ad almeno un trattamento cardiovascolare.

I pazienti con età ≥ 55 anni trattati con le molecole che, in diverse combinazioni, entrano negli schemi terapeutici dello scompenso sono 5057 (12.5% degli esposti a farmaci cardiovascolari).

Secondo la definizione di cronicità sopra descritta la popolazione con scompenso comprende 4135 soggetti ed è costituita per il 56.1% da donne (Tabella 3).

Comorbidità e complessità

Quando i passaggi applicati al problema scompenso sono iterati per tutti i problemi di cui una persona risulta portatrice, in modo più o meno cronico e/o più o meno coincidente (per durata di esposizione e/o origine o sequenzialità) con quello del problema indice principale, si ottiene un primo profilo di comorbidità riassunto nella Tabella 4. Di tutta la popolazione con scompenso, risulta che il 21.4% assume farmaci antidiabetici, il 25.4% ha la broncopneumopatia cronica ostruttiva e il 5.7% è esposto a farmaci per le malattie tiroidee. In rapporto al totale dei pazienti con scompenso in ogni classe di età, si osserva che le stime di prevalenza, se si parla di diabete, diminuiscono al crescere dell'età, al contrario della broncopneumopatia cronica ostruttiva, in

Tabella 4. Prevalenza e distribuzione delle comorbidità più significative nei pazienti cronici per scompeso suddivisi per fasce di età.

Tipo di comorbidità	Fasce di età (anni)				Totale
	55-64	65-74	75-84	≥ 85	
Diabete	130 (26.2%)	308 (26.3%)	323 (20.8%)	126 (13.7%)	887 (21.4%)
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	87 (17.5%)	308 (26.3%)	405 (26.3%)	249 (27.1%)	1049 (25.4%)
Malattie tiroidee	29 (5.8%)	71 (6.1%)	106 (6.8%)	32 (3.5%)	238 (5.7%)

cui si passa da un valore di 17.5% nel gruppo dei soggetti con età tra 55 e 64 anni al 27.1% nel sottogruppo dei soggetti ≥ 85 anni. Nel caso delle malattie tiroidee, invece, il valore resta costante, ad esclusione dei soggetti con età ≥ 85 anni. L'andamento osservato è verosimilmente imputabile alla diversa natura delle comorbidità in studio: a differenza della broncopneumopatia cronica ostruttiva e delle malattie tiroidee, il diabete rappresenta una causa diretta di morte e ciò spiega la diminuzione in termini percentuali dei soggetti portatori di tale malattia nelle fasce di età più anziane.

Gravità/gravosità

Anche per questa sezione pochi dati sono proposti al solo fine di dare un'idea quali-quantitativa dei risultati ottenibili. Di tutti i soggetti individuati come scompensati, 555 (13.4%) hanno avuto almeno un ricovero per qualsiasi causa nell'anno di analisi; il 68.6% è ospedalizzato per motivi cardiovascolari e di questi 115 soggetti (30.2%) presentano almeno un'ospedalizzazione con scheda di dimissione ospedaliera di scompeso, di cui il 77.4% (89 pazienti) ha lo scompeso cardiaco come diagnosi principale. Un'analisi più dettagliata per fasce di età evidenzia che questa popolazione ha nel 42.6% (49/115) dei casi un'età compresa tra 75 e 84 anni e nel 10.4% (12/115) tra 55 e 64 anni.

La distribuzione dei ricoveri per scompeso cardiaco per sesso e per età sottolinea che è presente una maggior frequenza, seppur lieve, di ospedalizzazioni, tra gli uomini in tutte le fasce di età (55-64 anni: 83.3% per i maschi vs 16.7% per le femmine; 65-74 anni: 50.0 vs 50.0%; 75-84 anni: 55.1 vs 44.9%), ad esclusione dei soggetti di età ≥ 85 anni (42.3 vs 57.7% per le femmine).

L'analisi di tali soggetti, in riferimento a quelli con "scompeso", evidenzia inoltre che:

- considerando l'età, non ci sono differenze sostanziali nelle stime di prevalenza tra le varie classi (Tabella 5);
- analizzando anche la variabile sesso, risulta una prevalenza del sesso maschile, in particolare nella fascia di età 55-64 anni (3.4 vs 1.0%) (Figura 6).

L'età media dei soggetti ricoverati per scompeso cardiaco è risultata pari a 76.6 anni (76.2 anni per i maschi e 78.9 per le femmine).

Un ulteriore risultato: 95 soggetti (82.6%) dei 115 con almeno una scheda di dimissione ospedaliera di scompeso cardiaco, sono ricoverati una sola volta, mentre il 17.4% ha avuto più di un ricovero.

Tabella 5. Soggetti che durante l'anno indice hanno avuto un'ospedalizzazione con scheda di dimissione ospedaliera (SDO) di scompeso, suddivisi per fasce di età.

Fasce di età (anni)	Pazienti totali (T)	N. pazienti con SDO di scompeso (O)	O/T
55-64	496	12	2.4%
65-74	1170	28	2.4%
75-84	1550	49	3.2%
≥ 85	919	26	2.8%
Totale	4135	115	2.8%

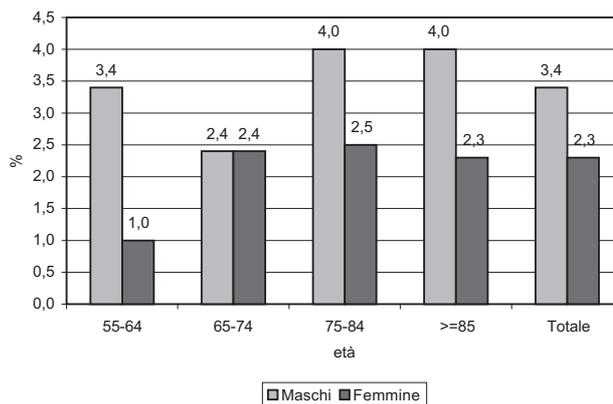


Figura 6. Prevalenza delle ospedalizzazioni per scompeso per sesso nelle singole fasce di età.

L'analisi delle ospedalizzazioni per scompeso nei soggetti che assumono oltre ai farmaci traccianti della patologia in studio anche farmaci indicatori di malattie concomitanti (vedi paragrafo "Comorbidità e complessità") evidenziano che nel gruppo dei soggetti con broncopneumopatia cronica ostruttiva il 4.9% (47 soggetti) è ricoverato per scompeso vs il 4.4% (34 pazienti) e il 3.6% (8 pazienti) tra i soggetti con diabete e malattie tiroidee rispettivamente.

Discussione e prospettive

La metodologia di analisi presentata documenta il potenziale conoscitivo di una risorsa come quella dei database amministrativi, che permettono, attraverso il collegamento dei principali database⁶⁻¹⁷ e senza grandi

investimenti aggiuntivi in termini di risorse^{22,23}, di ricostruire le storie dei pazienti e di tradurle in veri e propri profili clinico-epidemiologici^{16,17,37,38}.

L'interesse specifico dell'epidemiologia e della salute pubblica nell'ambito della cardiologia non ha bisogno di essere sottolineato^{47,48}, sia per quanto riguarda la valutazione complessiva del "carico assistenziale", sia per la focalizzazione su particolari condizioni cliniche, come quella dello scompenso⁴⁹⁻⁵⁷.

Le informazioni ricavate dalla nostra analisi documentano l'affidabilità sostanziale del database usato con risultati confrontabili con i dati epidemiologici ottenuti in studi *ad hoc*^{1,49,51}, sia per quanto riguarda la valutazione del profilo epidemiologico cardiovascolare generale (Tabella 2, Figure 3 e 4), che per l'analisi dello scompenso.

Il quadro riassuntivo della Tabella 2 dimostra specificamente, per il caso scompenso, due dati particolarmente rilevanti:

- già a livello di una sola ASL è stato possibile individuare un numero di soggetti, comparabile a quello dei grandi trial multicentrici⁵⁸. A partire dai 70 832 pazienti dell'ASL analizzata, 5057 sono risultati esposti a farmaci indicatori di scompenso e di questi l'81.8% (4135 pazienti) ha avuto un'esposizione cronica;
- la popolazione scompensata cronica rappresenta il 5.8% della popolazione generale con età ≥ 55 anni, con una distribuzione crescente con l'età, passando da un 2.0% nei soggetti con età compresa tra 55 e 64 anni al 14.1% nel gruppo degli ultraottantacinquenni, di entrambi i sessi (differentemente da quanto riportato in letteratura, in cui si osservava una prevalenza più alta tra gli uomini ed una diminuzione nelle fasce di età più anziane)^{50,51}.

Si conferma che nella realtà assistenziale le donne e gli anziani sono maggioritari, pur continuando ad essere minoritari nei trial (di tutta la popolazione scompensata individuata in questa analisi, il 60% ha più di 75 anni e di questi il 61% è di sesso femminile).

Di particolare importanza è la concordanza dei risultati relativi alle prestazioni ospedaliere con i dati degli studi clinici ed epidemiologici.

Di tutta la popolazione scompensata che nel corso di 1 anno presenta un ricovero per qualsiasi problema, il 68.6% è ospedalizzato per motivi cardiovascolari e di questi il 30.2% ha avuto una diagnosi di scompenso cardiaco, la cui frequenza aumenta con l'età, ed è leggermente più alta nei maschi.

In letteratura sono spesso riportate lievi differenze di ripartizione dei ricoveri tra i due sessi, più frequenti nelle femmine, anche se non mancano risultati che riflettono frequenze leggermente maggiori nei maschi. Un'età media di 76.6 anni nei pazienti con diagnosi di scompenso e l'età più avanzata nelle donne trova ancora conferma in altri studi^{59,60}.

Il quadro di comorbilità descritto nella Tabella 4 conferma la complessità assistenziale dei soggetti scompensati; in particolare, in accordo con i dati epide-

miologici, dei 4135 pazienti selezionati, il 25.4% ha la broncopneumopatia cronica ostruttiva e il 21.4% assume farmaci antidiabetici.

I limiti intrinseci all'uso epidemiologico dei dati amministrativi sono ben noti e non hanno bisogno di essere richiamati nel dettaglio, soprattutto perché sono stati discussi approfonditamente, per gli aspetti generali e per le specificità dei diversi database, nelle pubblicazioni che li hanno interessati⁶¹⁻⁷⁰.

Nel caso specifico che qui abbiamo analizzato, la coerenza interna dei diversi database ed il controllo di qualità dei file più critici (prescrizioni e schede di dimissione ospedaliera) sono stati oggetto delle verifiche formali ricordate nella sezione metodologica e testati nelle pubblicazioni già citate^{14-16,29-38,42,44,45}. È importante tuttavia sottolineare che l'epidemiologia che si produce con queste fonti di dati non ha in nessun modo l'obiettivo di produrre stime assolutamente "obiettive" (ad esempio di prevalenza e/o incidenza), ma di fornire un profilo quali-quantitativo del come i problemi-indice siano percepiti e gestiti nelle diverse realtà assistenziali. La sostanziale comparabilità dei risultati ottenuti, con quanto noto nella letteratura, è un indicatore rassicurante sul fatto che "l'approssimazione" del dato amministrativo non è fuorviante rispetto allo studio e alla comprensione dei problemi che interessano.

Sembra peraltro più rilevante sottolineare in questo contesto le prospettive di ricerca rese possibili da questa risorsa conoscitiva (a basso costo e a rapida accessibilità). La prima, e più importante, è quella di applicare il modello di analisi, qui relativo ad un'ASL relativamente piccola, a molti e diversi contesti assistenziali (di cui valutare la variabilità, che è a sua volta una risorsa conoscitiva), che corrispondono a popolazioni molto ampie, che permettono analisi "modulari" per gruppi di età, per patologie indice (caratterizzate specificamente in termini di comorbilità).

La possibilità di costruire coorti prospettiche (che ormai possono includere più anni) che incorporano indicatori di esito (non solo ospedalizzazioni, come nel caso presentato) è senz'altro la prospettiva più ricca di interesse e di applicazioni (da valutazioni di appropriatezza a studi di esito, ad esempio per popolazioni con diverso grado di comorbilità e/o di rischio).

È evidente che valgono soprattutto, per queste banche dati, le regole metodologiche generali che prevedono per ogni analisi un protocollo predefinito molto preciso, che metta al riparo dal classico rischio delle *fishing expeditions*.

In conclusione, un ri-orientamento sistematico e non solo occasionale ed un uso secondo una logica e con obiettivi epidemiologici dei tanti archivi amministrativi può essere visto come uno dei modi più fruttuosi e più immediatamente disponibili per dare basi concrete e rappresentative delle realtà e due linee di sviluppo della sanità: la ricerca sulla trasferibilità *evidence-based medicine* clinica ed epidemiologica⁷¹; la *clinical governance*⁷².

Per il suo “peso”, l’area cardiovascolare ha in un certo senso l’obbligo di essere protagonista di questo ri-orientamento.

La lunga tradizione dell’ANMCO di articolare metodologie e progetti sperimentali ed osservazionali, strategie di sorveglianza puntuali e prospettiche, valutazioni di qualità e di esito, reti permanenti e *ad hoc*, ha creato una cultura (oltre che un *know-how*) particolarmente favorevole all’uso, e ancor più allo sviluppo, di approcci simili a quello qui sintetizzato⁷³⁻⁷⁵. Una collaborazione strutturale con le reti e le competenze della SIFO^{12-14,29-36}, specificamente in questo campo (al di là delle esperienze positive, anche se frammentate, finora condivise) sembrerebbe una scelta reciprocamente vantaggiosa per produrre conoscenze non altrimenti disponibili.

Riassunto

La larga disponibilità e la crescente affidabilità di database amministrativi che documentano l’andamento dei diversi momenti dei processi assistenziali possono rappresentare un’importante risorsa per la conoscenza e la ricerca epidemiologica nell’ambito del Servizio Sanitario Nazionale. Gli archivi delle prescrizioni farmaceutiche territoriali possono essere considerati una delle principali e più originali assi portanti del possibile *linkage* tra i diversi database. L’area cardiovascolare dovrebbe essere specificatamente interessata e coinvolta in questo lavoro, sia per il ruolo dominante che le sue prescrizioni rivestono in termini di prevalenza che di bilancio, sia perché alcuni problemi possono essere analizzati e compresi in modo molto efficiente con questa risorsa conoscitiva facilmente accessibile. L’articolo presenta gli elementi essenziali e i principali vantaggi della metodologia informatica disponibile per le analisi, e propone alcuni scenari-modello di utilizzazione, con particolare enfasi sullo scompenso e fornisce al lettore cardiologo una bibliografia mirata a metterlo in diretto contatto con una letteratura finora fortemente sottoutilizzata.

Parole chiave: Database; Epidemiologia; Farmaci; Malattie cardiovascolari.

Bibliografia

1. American Heart Association. 2005 Heart disease and stroke statistical update. <http://www.americanheart.org>
2. Bassand JP, Priori S, Tendera M. Evidence-based vs “impressionist” medicine: how best to implement guidelines. *Eur Heart J* 2005; 26: 1155-8.
3. Hagemester J, Schneider CA, Barabas S, et al. Hypertension guidelines and their limitations - the impact of physicians’ compliance as evaluated by guideline awareness. *J Hypertens* 2001; 19: 2079-86.
4. Hibble A, Kanka D, Pencheon D, Pooles F. Guidelines in general practice: the new Tower of Babel? *BMJ* 1998; 317: 862-3.
5. Avorn J. Powerful medicines: the benefits, risks, and costs of prescription drugs. New York, NY: Knopf, 2004.
6. Morgan CL, Currie CJ, Peters JR. Relationship between diabetes and mortality: a population study using record linkage. *Diabetes Care* 2000; 23: 1103-7.
7. Bernillon P, Lievre L, Pillonel J, Laporte A, Costagliola D. Record-linkage between two anonymous databases for a capture-recapture estimation of underreporting of AIDS cases: France 1990-1993. *The Clinical Epidemiology*

- Group from Centres d’Information et de Soins de l’Immuno-deficiencia Humaine. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 168-74.
8. Brameld KJ, Holman CD, Bass AJ, Codde JP, Rouse IL. Hospitalisation of the elderly during the last year of life: an application of record linkage in Western Australia 1985-1994. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 740-4.
 9. Evans JM, MacDonald TM. Record-linkage for pharmacovigilance in Scotland. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 105-10.
 10. Blakely T, Salmond C. Probabilistic record linkage and a method to calculate the positive predictive value. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 1246-52.
 11. Zingmond DS, Ye Z, Ettner SL, Liu H. Linking hospital discharge and death records - accuracy and sources of bias. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 21-9.
 12. Monesi L, Rosso Fernandez C, D’Ettore A, et al. I database amministrativi come fonti di ricerca epidemiologica: il percorso clinico-assistenziale del diabete mellito. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 2002; 16: 158-64.
 13. Scurti V, Paire M, Cagliero E, et al. L’uso dei database amministrativi per attuare un progetto di farmacovigilanza: il modello Coxib. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 2002; 16: 133-7.
 14. Lepore V, D’Ettore A, Valerio M, et al. La variabilità in medicina generale. Il caso dei pazienti “gravi-gravosi”. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 2002; 16: 220-7.
 15. Lepore V, D’Ettore A, Valerio M, et al. Dalla farmacoepidemiologia all’epidemiologia dell’assistenza. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 2002; 16: 102-7.
 16. Scurti V, Fanizza C, Panza MT, et al. Modello di analisi di database amministrativi per identificare la cronicità: il caso dei FANS e delle patologie osteoartrosiche. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 2005; 19: 4-14.
 17. Anecchino C, Fanizza C, Romero M. Lo studio della BPCO come modello di analisi dei database amministrativi. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 2005; 19: 70-6.
 18. Levy AR, O’Brien BJ, Sellors C, Grootendorst P, Willison D. Coding accuracy of administrative drug claims in the Ontario Drug Benefit database. *Can J Clin Pharmacol* 2003; 10: 67-71.
 19. McKenzie DA, Semradek J, McFarland BH, Mullooly JP, McCamant LE. The validity of medicare pharmacy claims for estimating drug use among elderly nursing home residents: the Oregon experience. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 1248-57.
 20. Wilchesky M, Tamblyn RM, Huang A. Validation of diagnostic codes within medical services claims. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 131-41.
 21. Kiyota Y, Schneeweiss S, Glynn RJ, Cannuscio CC, Avorn J, Solomon DH. Accuracy of Medicare claims-based diagnosis of acute myocardial infarction: estimating positive predictive value on the basis of review of hospital records. *Am Heart J* 2004; 148: 99-104.
 22. Measuring quality, outcomes, and cost of care using large databases. Proceedings of the 6th Regenstrief Conference. Marshall, Indiana, 4-6 September 1996. *Ann Intern Med* 1997; 127 (Pt 2): 665-774.
 23. Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol* 2005; 58: 323-37.
 24. Ayanian JZ. Using administrative data to assess health care outcomes. *Eur Heart J* 1999; 20: 1689-91.
 25. Ray WA, Griffin MR. Use of Medicaid data for pharmacoepidemiology. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 837-49.
 26. Strom BL, Tugwell P. Pharmacoepidemiology: current status, prospects, and problems. *Ann Intern Med* 1990; 113: 179-81.
 27. Martini N. Farmacoepidemiologia: il metodo e le applicazioni. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 1987; 1: 87-90.

28. Mantel-Teeuwisse AK, Klungel OH, Verschuren WM, Porsius A, de Boer A. Comparison of different methods to estimate prevalence of drug use by using pharmacy records. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 1181-6.
29. Ferrarese A, Pedrini A, Carrara F, et al. Rapporto nazionale sulla prescrizione dei farmaci nella medicina di base in Italia. Dalle esperienze singole alla rete. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 1989; 4: 145-55.
30. Ostino G, Tognoni G. Epidemiologia del farmaco a Torino: 1984-1990. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 1990; 4: 81-6.
31. Romero M, Giambuzzi M, Nigro T, Tognoni G, Balocco R. DURG-I: una bibliografia e qualcosa di più. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 1991; 5: 41-9.
32. Romero M, Ferrarese A, Venturini F, et al. Epidemiologia del farmaco e contesti di assistenza: il caso della pediatria. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 1993; 7: 1-12.
33. Ferraro L, Marrazzo E, Chianale MP, Romano G, Tognoni G, Ostino G. Una città italiana laboratorio per dieci anni di farmacoepidemiologia: Torino 1984-1994. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 1996; 10: 198-204.
34. Ferrarese A, Romero M. I data-base come strumento di trasparenza e dialogo. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 1998; 12: 127-8.
35. Progetto ARNO. Rapporto 1996-1997. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 1998; 12: 222-5.
36. Progetto ARNO. Rapporto sul profilo prescrittivo 2001 nella popolazione anziana. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 2002; 16: 197-206.
37. Picenni A, Cocci A, Monina G, et al. Epidemiologia della cronicità cardiovascolare. Una proposta metodologica generale della SIFO-Lombardia. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 2000; 14: 16-20.
38. Scurti V, Font M, Monte S, et al. Epidemiologia della cronicità: definizioni, metodologie, scenari modello. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 2005; 19: 102-9.
39. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002; 288: 455-61.
40. Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D, Hertzmark E, Thibault G, Goldman L. Adverse outcomes of underuse of beta-blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *JAMA* 1997; 277: 115-21.
41. Levy AR, Tamblyn RM, McLeod PJ, Fitchett D, Abrahamowicz M. The effect of physicians' training on prescribing beta-blockers for secondary prevention of myocardial infarction in the elderly. *Ann Epidemiol* 2002; 12: 86-9.
42. Valerio M, Vitullo F. Dagli indicatori di sanità e disegualianza globali a quelli per microaree. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 1998; 12: 146-56.
43. Disuguaglianze di salute in Italia. *Epidemiologia & Prevenzione* 2004; 28 (Suppl): 1-161.
44. Vitullo F, Sorrentino GC, Valerio M, et al. Modelli di analisi di dati amministrativi. DRG/SDO e l'epidemiologia dei carichi assistenziali. Un caso concreto la Regione Basilicata e le sue aziende. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 1999; 13: 54-63.
45. Progetto ARNO. Donne e farmaci. Rapporto 2003; 7: 1-118.
46. <http://www.cineca.it/pubblicazioni/archivio/archivio-arno.htm>
47. National Heart, Lung and Blood Institute. Morbidity and mortality: chartbook on cardiovascular, lung and blood disease. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health and Human Service, National Institutes of Health, 1998.
48. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy. Lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274: 740-3.
49. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83: 596-602.
50. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999; 20: 447-55.
51. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, et al, for the Cardiovascular Health Study Research Group. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients ≥ 65 of age. *Am J Cardiol* 2001; 87: 413-9.
52. Haan MN, Selby JV, Rice DP, et al. Trends in cardiovascular disease incidence and survival in the elderly. *Ann Epidemiol* 1996; 6: 348-56.
53. Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Gersh BJ, et al. The incidence and prevalence of congestive heart failure in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 1143-50.
54. Andersson B, Waagstein F. Spectrum and outcome of congestive heart failure in a hospitalized population. *Am Heart J* 1993; 126 (Pt 1): 632-40.
55. Zannad F, Briancon S, Juilliere Y, et al. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL Study. *Epidemiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine. J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 734-42.
56. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver WD, for the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) Study. Confirmation of heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 60-9.
57. Dargie HJ, McMurray JR. Diagnosis and management of heart failure. *BMJ* 1994; 308: 321-8.
58. Baruch L, Glazer RD, Aknay N, et al. Morbidity, mortality, physiologic and functional parameters in elderly and non-elderly patients in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2004; 148: 951-7.
59. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107-15.
60. Anselmino M, Petrelli A, Gnani R, Bobbio M, Trevi G. Epidemiologia dei ricoveri per scompenso cardiaco in Piemonte tra il 1996 e il 2001. *Ital Heart J Suppl* 2005; 6: 42-52.
61. Monster TB, Johnsen SP, Olsen ML, McLaughlin JK, Sorensen HT. Antidepressants and risk of first-time hospitalization for myocardial infarction: a population-based case-control study. *Am J Med* 2004; 117: 732-7.
62. Schlienger RG, Jick H, Meier CR. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of first-time, acute myocardial infarction. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 327-32.
63. Simpson E, Beck C, Richard H, Eisenberg MJ, Pilote L. Drug prescriptions after acute myocardial infarction: dosage, compliance, and persistence. *Am Heart J* 2003; 145: 438-44.
64. Yang CC, Jick SS, Testa MA. Discontinuation and switching of therapy after initiation of lipid-lowering drugs: the effects of comorbidities and patient characteristics. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 84-91.
65. Degli Esposti E, Sturani A, Di Martino M, et al. Long-term persistence with antihypertensive drugs in new patients. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 439-44.
66. Fijn R, Stuurman-Bieze AG, van den Berg PB, Brouwers JR, de Graeff PA, de Jong-van den Berg LT. Predictors for prophylactic antithrombotic prescribing in ischaemic heart disease and the impact of national guidelines. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 739-46.
67. Pilote L, Abrahamowicz M, Rodrigues E, Eisenberg MJ,

- Rahme E. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? *Ann Intern Med* 2004; 141: 102-12.
68. Degli Esposti L, Di Martino M, Saragoni S, et al. Pharmacoutilization of statin therapy after acute myocardial infarction. A real practice analysis based on administrative data. *Ital Heart J* 2004; 5: 120-6.
69. Brameld KJ, Holman CD, Lawrence DM, Hobbs MS. Improved methods for estimating incidence from linked hospital morbidity data. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 617-24.
70. Degli Esposti E, Sturani A, Degli Esposti L, et al. Pharmacoutilization of antihypertensive drugs: a model of analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001; 39: 251-8.
71. Liberati A. Etica, conoscenza e sanità. Evidence-based medicine fra ragione e passione. I edizione. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2005.
72. Grilli R, Taroni F. Governo clinico-governo delle organizzazioni sanitarie e qualità dell'assistenza. I edizione. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2004.
73. Tavazzi L, Tognoni G, Maggioni AP. La ricerca osservazionale. Uno strumento fondamentale per la pratica clinica. *Ital Heart J Suppl* 2005; 6: 682-9.
74. Yusuf S, for the GISSI. Transforming the scientific, health care, and sociopolitical culture of an entire country through clinical research: the story of GISSI. *Am Heart J* 2004; 148: 193-5.
75. Tavazzi L, Maggioni AP, Tognoni G, for the GISSI. Participation versus education: the GISSI story and beyond. *Am Heart J* 2004; 148: 222-9.