

I costi sanitari delle comorbidità nei pazienti affetti da HIV in Italia. Una stima mediante *Delphi panel*

Carlo Lucioni ⁽¹⁾, Silvio Mazzi ⁽¹⁾, Giuliano Bensi ⁽²⁾



ABSTRACT

In HIV affected patients, co-morbidities (also termed opportunistic infections or AIDS-defining events) characterise the disease progression, resulting from deteriorating immunologic status. They are the commonest cause of morbidity and mortality among such patients and may account for a major share of the overall health cost of HIV. Given the paucity of published data about co-morbidities costs in Italy, an estimation was targeted and then reached using a Delphi panel. A questionnaire, the same for each of the 22 co-morbidities considered, was designed where type and quantity of resources used (which and how many lab tests, hospital admissions, drugs) were to be reported concerning three steps (diagnosis, acute treatment, follow-up within one year) in each co-morbidity. Six experts, belonging to as many infectious diseases centres located all over Italy, were involved to independently complete the questionnaires.

Information about resources in physical terms, collected from the first round of the panel, was converted into monetary terms, aggregated (a cost for each co-morbidity was estimated averaging the corresponding six costs deriving from the centres), and sent back to the experts. Each expert received also the costs per co-morbidity data as resulting from the others' answers (though in anonymous form) and was invited to confirm or revise the answers he had previously given. The same processing was then performed when information was available from the second round. A substantial convergence among the final data from the different experts came into evidence.

According to this Delphi panel results, the overall average cost for a HIV co-morbidity in Italy is 8,967 euros; the most expensive co-morbidity is CMV retinitis (27,946 euros) and the cheapest is herpes simplex (2,057 euros).

Keywords: AIDS-defining events, cost, Italy

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2006; 7 (1): 37-43

PREMESSA

Il presente lavoro trae occasione da una ricerca finalizzata a una stima dei costi dell'HIV, con particolare riferimento alle sue comorbidità, conosciute anche come infezioni opportunistiche oppure come eventi di AIDS conclamato (*AIDS-Defining Events, ADE*).

Nei pazienti affetti da HIV, l'avanzamento della malattia è caratterizzato dal verificarsi di tali comorbidità, determinate dal deteriorarsi dello stato immunologico. Esse costituiscono la causa più comune di morbilità e mortalità tra i pazienti [1] e possono essere responsabili della maggior parte del costo sanitario complessivo dello HIV [2].

Con la povertà di dati disponibili nella letteratura relativamente alla realtà italiana, stimare i costi delle comorbidità con una ricerca condotta *ad hoc* presso uno o più centri sanitari specializzati comporterebbe un impegno oltremodo oneroso, in termini sia di tempi che di costi. D'altra

parte, anche accettando di limitare la stima alla sola componente costituita dai costi ospedalieri (riconducendoli, per *proxy*, alla tariffa DRG), i risultati sarebbero ben scarsi: infatti, qualunque sia la comorbidità, ai pazienti ricoverati vengono in generale assegnati l'uno o l'altro di due soli DRG: il 489 (HIV associato ad altre patologie maggiori correlate) o il 490 (HIV associato o non ad altre patologie correlate). Con questo tipo di informazione, dunque, si potrebbe al massimo stimare un costo medio generale delle comorbidità, ma non il costo specifico di ciascuna. Resterebbe allora aperta l'alternativa di fare ricorso alla *expert opinion*.

MATERIALI E METODI

Per la stima dei costi delle comorbidità il presente lavoro ha utilizzato la tecnica nota come *Delphi panel* – una tecnica le cui origini risalgono alla metà del secolo scorso, quando

⁽¹⁾Wolters Kluwer Health/ADIS International, Milano

⁽²⁾Direzione Medica Boehringer-Ingelheim Italia SpA

la RAND Corporation la progettò per integrare i pareri di un gruppo di esperti incaricati di prevedere i danni potenziali di un attacco atomico [3].

Il Delphi panel

Tra le numerose definizioni che successivamente vennero man mano proposte per la tecnica (o, anche, il metodo) *Delphi*, vale la pena di citare la seguente, divenuta classica ed espressa in termini molto generali: “si tratta di un metodo con cui strutturare un processo di comunicazione di gruppo in modo che tale processo risulti efficace nel fare sì che un gruppo di individui, nel suo insieme, sia in grado di trattare un problema complesso” [4]. Alla base sta la considerazione che più cervelli siano meglio di uno quando si tratti di formulare delle congetture relativamente a un problema e che – inoltre – se provenienti da esperti tali congetture saranno fondate su giudizi razionali piuttosto che sul semplice tirare a indovinare [5].

Il metodo in discorso ha trovato e trova applicazione soprattutto in campo previsionale (*business*, politica internazionale, ecc.). Peraltro, esso si è guadagnato uno spazio anche in farmacoconomia, dove può essere impiegato per derivare stime di probabilità, indicazioni sull'utilizzo di risorse, informazioni sui costi e sui coefficienti di utilità quando la letteratura è scarsa o inesistente, o quando i risultati di una rassegna o di una meta-analisi sono inaffidabili, in conflitto o comunque insufficienti alla bisogna [6, 7].

Va detto che il *Delphi panel* non è l'unico strumento a disposizione per la raccolta dell'*expert opinion*. Ad esempio, un'alternativa altrettanto nota e meno costosa in termini di organizzazione, tempo e denaro è il cosiddetto *expert panel*, paragonabile a una tavola rotonda per cui – schematicamente – un certo numero di esperti intervistati (individualmente, o in gruppo) risponde su una serie di punti, il tutto in una sola tornata (*round*), dopo di che le risposte vengono direttamente aggregate (ad esempio facendo delle medie, se si tratta di variabili statistiche come i costi) e quindi utilizzate.

Il *Delphi panel*, invece, ha alcune precise connotazioni che lo contraddistinguono (parliamo del tipo convenzionale, o classico, perché in realtà esistono anche alcune varianti):

1. l'anonimità. Gli esperti collaborano ciascuno senza sapere chi sono gli altri e tutte le risposte sono fornite in forma anonima. Con ciò si vuole evitare che un esperto possa essere influenzato dall'ascendente personale (fama scientifica, potere accademico, ecc.) di un altro, o viceversa;
2. l'iterazione. Il processo si sviluppa su una pluralità di tornate (almeno due), così che ogni esperto abbia la possibilità di mettere progressivamente a punto le proprie risposte¹;

3. il *feed-back*. Le risposte provenienti dai diversi esperti vengono aggregate alla fine di ogni tornata e il risultato è comunicato a ogni partecipante. Proprio sulla base del confronto con quanto hanno risposto anche gli altri l'esperto valuta se e come aggiustare la risposta che darà nella tornata successiva;
4. la convergenza. Il processo iterativo con informazione di ritorno è destinato a produrre una convergenza tra le risposte, verso una forma di consenso in accezione ampia (ad esempio: una proposizione comune a tutti; oppure: non comune a tutti ma comunque accettata da tutti; oppure: accettata dalla maggioranza)².

Il questionario

Le comorbilità considerate nel presente lavoro in vista di stimarne i costi sono un gruppo costituito dalle 22 più comuni, individuato su un campione di 1.546 pazienti trattati con terapie HAART (*Highly Active Anti Retroviral Therapy*) negli Stati Uniti tra il 1996 e il 2000 [9].

Abbiamo predisposto un questionario su cui l'esperto partecipante al *Delphi panel* avrebbe dovuto indicare quali e quante risorse sanitarie vengono generalmente utilizzate per trattare un caso-tipo di una data comorbilità, basandosi sulla propria personale esperienza. In nota al questionario, si precisava che le risorse considerate dovevano essere solo quelle aggiuntive, cioè le risorse utilizzate in aggiunta a quelle che lo sono già per la terapia di base del paziente con HIV.

Il tracciato del questionario (Figura 1) era uniforme per tutte le 22 comorbilità, suddividendo l'utilizzo delle risorse in tre fasi (diagnosi, trattamento acuto, *follow-up*) e, all'interno di queste, indicando le risorse (eventualmente) utilizzate da riportare (esami di laboratorio, ospedalizzazioni in degenza ordinaria e in day-hospital, farmaci). In corrispondenza a ciascuna risorsa, inoltre, si chiedeva di fornire una stima della percentuale di pazienti che utilizzano la risorsa stessa (tra tutti quelli affetti da quella data comorbilità); ciò al fine di potere poi ponderare il costo della risorsa con la sua frequenza d'uso.

Sempre in nota, si specificava che gli esami/farmaci da indicare nel questionario dovevano essere solo quelli effettuati/assunti extra-ricovero (per evitare il *double counting* con le tariffe ospedaliere, che sono comprensive di tali risorse quando queste sono fruite durante il ricovero).

L'aggregazione delle risposte

Agli esperti era dunque chiesto di indicare le risorse sanitarie puramente in termini fisici (denominazione e quantità utilizzata di ciascuna risorsa). Quando, a conclusione della prima

¹ Per quanto riguarda invece il numero minimo di esperti partecipanti, un'indagine empirica ha trovato che esso si colloca attorno a cinque-sei [8]

² Le metodologie in discorso si indicano anche come *Consensus methods*

tornata, i questionari sono rientrati compilati, le stesse risorse sono state tradotte una ad una in termini monetari.

I ricoveri sono stati valorizzati con le tariffe nazionali dei DRG 489 e 490 (rispettivamente 6.656 euro e 4.042 euro per la degenza ordinaria), come si era già osservato più sopra [10].

Per gli esami di laboratorio si sono adottate le tariffe del Nomenclatore [11].

Nel caso dei farmaci, i costi unitari calcolati sulla base dei prezzi al pubblico riportati dall'Informatore Farmaceutico [12] sono stati moltiplicati per la rispettiva dose/die e quindi per i giorni di trattamento (informazioni entrambe riportate, di regola, nel questionario compilato).

Con la conversione in un'unica unità di misura (euro), le risorse hanno potuto essere sommate e le diverse risposte degli esperti hanno potuto essere alla fine aggregate. È stato cioè possibile arrivare a calcolare, per ciascuna comorbidità, il costo complessivo attribuito da ciascun esperto e quindi farne una media. Le 22 medie sono state pertanto rimandate agli esperti, come *feed-back* da utilizzare nella seconda tornata.

Si è peraltro valutato che fosse di ulteriore aiuto orientativo per gli stessi esperti conoscere, insieme a ogni media, anche i suoi elementi – cioè i costi della comorbidità stimati rispettivamente da ciascuno degli esperti. In questo materiale aggiuntivo, anch'esso rinviato a titolo di *feed-back*, gli esperti cui facevano capo tali costi erano – beninteso – tutti indicati in forma anonima; però ognuno poteva ritrovare i costi di propria competenza tramite una chiave di riconoscimento fornitagli in via riservata.

Naturalmente, ogni esperto ha ricevuto di ritorno anche i 22 questionari compilati da lui e integrati coi costi calcolati da noi. Nel messaggio di accompagnamento, corredato da ulteriori note esplicative, si raccomandava agli esperti di procedere alla revisione delle loro risposte, sia confrontandosi con quelle altrui, sia perché in diversi casi le risposte erano mancate o le indicazioni di compilazione erano state disattese e noi non avevamo potuto che supplire con delle assunzioni, che però andavano convalidate o, altrimenti, corrette. Tutte queste revisioni, una volta rientrate alla conclusione della seconda tornata, sono state elaborate, arrivando così alle stime finali dei costi delle comorbidità. Questi risultati sono infine stati comunicati, per conoscenza, a tutti i partecipanti al *panel*.

Il panel

La lista di sei esperti da coinvolgere nel *panel* è stata proposta dalla casa farmaceutica *sponsor* dello studio. Anche se in ciò si potrebbe intravedere l'eventualità di un conflitto di interessi, in generale non è detto che questo debba esservi necessariamente – né vi era nel nostro caso, trattandosi di operatori sanitari indipen-

denti e con primaria esperienza nel loro campo [13], cui venivano richieste stime di costi non inseriti in studi comparativi.

Come si può vedere, i centri dove è attualmente basata l'attività degli esperti partecipanti risultano ben distribuiti su tutto il territorio nazionale e in questo senso il *panel* potrebbe essere considerato abbastanza rappresentativo della realtà italiana nel suo complesso:

NORD

- Ospedali Riuniti – Divisione di Malattie Infettive (Bergamo)
- Università degli Studi – Istituto di Malattie Infettive e Tropicali (Brescia)

CENTRO

- III Divisione di Malattie Infettive – Istituto Nazionale per le Malattie Infettive L. Spallanzani (Roma)
- IV Divisione di Malattie Infettive – Istituto Nazionale per le Malattie Infettive L. Spallanzani (Roma)

SUD

- Azienda Mista Ospedale-Università "Ospedali Riuniti" – Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive (Foggia)
- ASL – Unità Operativa di Malattie Infettive (Pescara)

RISULTATI

Con la seconda tornata, le stime di costo secondo i vari esperti si sono "aggiustate" dando luogo a costi medi di morbilità a volte più alti a volte più bassi rispetto ai corrispondenti nella prima (Tabella I).

Comunque, ciò che è di particolare interesse notare è che tali costi non sono nel complesso mutati: la loro media generale nella seconda tornata differisce solo dell'1% rispetto all'analogia nella prima. Si è invece ridotta – per più di un quarto (27%) nel complesso – la variabilità tra le stime degli esperti a livello di ciascuna comorbidità, realizzando così quel processo di convergenza che è centrale al metodo *Delphi*.

L'arco temporale di ciascuno dei costi va dalla diagnosi della malattia al termine di un *follow-up* della durata massima prefissata di un anno. La comorbidità più costosa risulterebbe essere la retinite da citomegalovirus (27.946 euro); all'estremo opposto si troverebbe lo herpes simplex (2.057 euro).

Per sapere invece quanto può costare la comorbidità in generale (un caso per l'altro) è necessario fare una media dei singoli costi; si tratta però di fare una media che abbia un senso non solo puramente statistico ma anche economico, ponderando a tal fine ciascun costo con la frequenza di accadimento della rispettiva comorbidità.

Risorse sanitarie aggiuntive ⁽¹⁾ utilizzate in caso di		nome della comorbidità	% di pazienti che utilizzano la risorsa
Diagnosi			
Esami di laboratorio ⁽²⁾			
denominazione	→	_____	_____
denominazione	→	_____	_____
denominazione	→	_____	_____
denominazione	→	_____	_____
denominazione	→	_____	_____
denominazione	→	_____	_____
Ricoveri in day-hospital			
indicazione del DRG	→	_____	_____
numero di accessi	→	_____	_____
Trattamento acuto			
Ricoveri in degenza ordinaria			
indicazione del DRG	→	_____	_____
numero di ricoveri	→	_____	_____
Esami di laboratorio ⁽²⁾			
denominazione	→	_____	_____
denominazione	→	_____	_____
denominazione	→	_____	_____
denominazione	→	_____	_____
denominazione	→	_____	_____
denominazione	→	_____	_____
Ricoveri in day-hospital			
indicazione del DRG	→	_____	_____
numero di accessi	→	_____	_____
Farmaci ⁽³⁾			
		dose/die	gg terapia
principio attivo	→	_____	_____
principio attivo	→	_____	_____
principio attivo	→	_____	_____
principio attivo	→	_____	_____
Follow-up*			
Esami di laboratorio ⁽²⁾			Quante volte ⁽⁴⁾
denominazione	→	_____	_____
denominazione	→	_____	_____
denominazione	→	_____	_____
denominazione	→	_____	_____
denominazione	→	_____	_____
denominazione	→	_____	_____
Ricoveri in day-hospital			
indicazione del DRG	→	_____	_____
frequenza di accessi ⁽⁵⁾	→	_____	_____
Farmaci ⁽³⁾			
		dose/die	gg terapia ⁽⁶⁾
principio attivo	→	_____	_____
principio attivo	→	_____	_____
principio attivo	→	_____	_____
principio attivo	→	_____	_____

Figura 1

Questionario sui costi dell'HIV

¹ Indicare soltanto le risorse che vengono utilizzate in aggiunta a quelle già utilizzate per la terapia HAART

² Solo quelli effettuati in sede ambulatoriale (non in day-hospital o in degenza ordinaria)

³ Solo quelli assunti extra-ricovero

⁴ Se l'esame viene ripetuto, indicare il numero complessivo di volte in cui esso viene effettuato nel corso del follow-up. Altrimenti indicare 1

⁵ Esempio: 1 alla settimana per 6 mesi. In alternativa, indicare il numero complessivo di accessi

⁶ Durata complessiva del trattamento di follow-up, espressa in giorni o in mesi in cui il farmaco viene effettivamente assunto

* La durata massima del periodo di follow-up si deve intendere convenzionalmente riferita a un anno

A questo proposito abbiamo utilizzato le statistiche prodotte dalla stessa indagine più sopra richiamata a proposito del gruppo delle 22 comorbilità considerate nel presente lavoro [9]. L'adozione è stata fatta considerando che, pur nella consapevolezza che tali statistiche sono relative a un contesto sanitario diverso dal nostro, resta peraltro il fatto che viene riconosciuta una certa trasferibilità "internazionale" ai dati clinici ed anche epidemiologici – trasferibilità certamente molto più elevata rispetto a quella dei dati economici, ad esempio in materia di costi [14].

Come mostra la Tabella II, una stima del costo medio di una comorbilità in generale (con un anno di *follow-up*, ricordiamo) risulta pari a 8.967 euro. Vale la pena di ribadire che si tratta di un costo aggiuntivo (incrementale), cioè relativo alle sole risorse addizionali richieste per trattare la comorbilità, oltre – cioè – a tutte quelle già correntemente impegnate per la terapia del paziente con HIV.

Sul costo complessivo di una comorbilità, quelli per la diagnosi incidono mediamente per la minima parte (5%), quelli per il trattamento acuto per la massima parte (81%), e quelli per il *follow-up* per il restante 14% (anche se questi

ultimi costi risultano – nel caso della retinite da CMV e della coccidiosi – assorbire più della metà del costo complessivo stesso).

Di norma, i costi di ricovero (e, tra questi, quelli per degenza ordinaria) rappresentano la maggiore componente relativa (quando non assoluta) del costo totale di una comorbilità. La Tabella II fornisce informazioni in merito anche a questo, concludendo col dato medio generale, da cui risulta che i costi per degenza ordinaria incidono per quasi due terzi (62%) sul totale.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il presente lavoro ha realizzato una stima dei costi delle comorbilità nei pazienti con HIV, con riferimento alla realtà italiana, utilizzando, per le ragioni esposte nella premessa, un *Delphi panel*.

Come già detto, nell'applicazione fattane qui il processo si è fermato, per ragioni di tempo, al numero minimo di iterazioni: per questo motivo, la variabilità tra le risposte dei singoli esperti, già elevata in partenza, è rimasta notevole (pure se ridotta di più di un quarto) anche alla fine della seconda tornata; mentre

	1ª tornata		2ª tornata	
	Costo medio da panel	Coeff. di variabilità delle risposte	Costo medio da panel	Coeff. di variabilità delle risposte
Candida esofagea	4.656	139%	2.929	74%
Cancro cerv. uterina	4.841	97%	3.507	78%
Retinite da CMV ⁽¹⁾	31.971	95%	27.946	59%
Altre infez. da CMV ⁽¹⁾	11.347	88%	15.307	50%
Coccidiosi	10.290		10.290	
Demenza	5.667	95%	5.504	90%
Herpes simplex	4.482	177%	2.057	154%
Istoplasmosi	6.272	54%	6.461	23%
KS ⁽²⁾ cutaneo	5.226	53%	5.142	38%
KS ⁽²⁾ viscerale	16.783	94%	14.249	113%
Linfoma SNC ⁽³⁾	11.484	61%	14.512	64%
Altri linfomi	20.504	87%	22.241	63%
MAC ⁽⁴⁾	11.919	56%	10.919	27%
PPC ⁽⁵⁾	5.892	51%	7.043	20%
LMP ⁽⁶⁾	12.798	58%	14.831	59%
Polmonite ricorrente	7.192	88%	6.834	73%
Sepsi da salmonella	6.986	37%	6.355	33%
Tubercolosi	9.376	44%	8.357	43%
Toxoplasmosi	6.684	62%	8.218	29%
Wasting syndrome	11.368	68%	9.227	59%
Meningite criptococcica	12.975	42%	14.558	24%
Criptosporidio	6.532	78%	6.256	16%
Valore medio	10.238	77%	10.125	57%
Variazione			-1%	-27%

Tabella I
Costo per un caso-tipo di comorbilità (in euro)

¹ Cito Megalo Virus

² Kaposi Sarcoma

³ Sistema Nervoso Centrale

⁴ Mycobacterium Avium

⁵ Polmonite Pneumo Cistica

⁶ Leucoencefalite Multifocale Progressiva

	Frequenza unitaria delle comorbilità	Costo medio complessivo di una comorbilità (euro)	Incidenza media dei costi di diagnosi sul costo complessivo (%)	Incidenza media dei costi di trattamento acuto sul costo complessivo (%)	Incidenza media dei costi di follow-up sul costo complessivo (%)	Incidenza media dei costi per degenza ordinaria sul costo complessivo (%)
Candida esofagea	0,090	2.929	8%	84%	8%	61%
Cancro cerv. uterina	0,003	3.507	10%	81%	9%	70%
Retinite da CMV ⁽¹⁾	0,045	27.946	2%	41%	57%	40%
Altre infez. da CMV ⁽¹⁾	0,009	15.307	5%	59%	36%	48%
Coccidiosi	0,002	10.290	0%	24%	76%	24%
Demenza	0,032	5.504	8%	78%	14%	40%
Herpes simplex	0,003	2.057	11%	60%	29%	29%
Istoplasmosi	0,003	6.461	0%	93%	7%	89%
KS ⁽²⁾ cutaneo	0,038	5.142	10%	63%	27%	42%
KS ⁽²⁾ viscerale	0,009	14.249	3%	86%	11%	48%
Linfoma SNC ⁽³⁾	0,006	14.512	3%	84%	13%	53%
Altri linfomi	0,024	22.241	4%	86%	10%	63%
MAC ⁽⁴⁾	0,058	10.919	5%	73%	22%	44%
PPC ⁽⁵⁾	0,130	7.043	2%	87%	11%	80%
LMP ⁽⁶⁾	0,014	14.831	2%	87%	11%	77%
Polmonite ricorrente	0,201	6.834	5%	83%	12%	61%
Sepsi da salmonella	0,002	6.355	2%	92%	6%	93%
Tubercolosi	0,049	8.357	4%	85%	11%	74%
Toxoplasmosi	0,019	8.218	1%	85%	14%	81%
Wasting syndrome	0,228	9.227	6%	88%	6%	66%
Meningite criptococcica	0,012	14.558	1%	59%	40%	47%
Criptosporidio	0,023	6.256	6%	75%	19%	65%
<i>Valore medio generale (ponderato)</i>		8.967	5%	81%	14%	62%

Tabella II

Valori del costo medio di una comorbilità

¹ Cito Megalo Virus; ² Kaposi Sarcoma; ³ Sistema Nervoso Centrale; ⁴ Mycobacterium Avium; ⁵ Polmonite Pneumo Cistica; ⁶ Leucoencefalite Multifocale Progressiva

³ D'altra parte, si è preferito rispettare tutte quante le risposte degli esperti partecipanti, aggregandole direttamente attraverso una media, piuttosto che discriminarle – ad esempio adottando dei filtri per scartare certi valori estremi che potessero configurarsi come outliers. In ogni caso, come ci faceva notare uno degli esperti del *panel*, una parte della variabilità è spiegabile in relazione alla diversità delle politiche sanitarie attuate dalle varie Regioni (politiche che a loro volta condizionano i possibili approcci terapeutici) e come tale non è ulteriormente riducibile.

è probabile che la si sarebbe potuta ulteriormente ridurre attraverso iterazioni successive³. Peraltro, una convergenza tra le risposte, come indicatore della loro crescente affidabilità, è stata obiettivamente registrata.

Anche se non c'è stata, nella fase conclusiva, una vera e propria formalizzazione del consenso, c'è comunque stata la presa visione dei risultati finali da parte di tutti i partecipanti, alla quale non ha fatto seguito nessuna nota critica o di dissenso.

Il lavoro di analisi dei costi (esclusivamente sanitari) si è implicitamente svolto nella prospettiva del Sistema Sanitario Nazionale. A questo proposito, si è visto che il costo (aggiuntivo) medio generale di una comorbilità (8.967 euro) va ben al di là dei costi di ricovero (che, nella componente della degenza ordinaria, costituiscono il 62% di tale importo).

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano, per la cortese partecipazione al *Delphi panel*: Dr. Franco Maggiolo, Divisione di Malattie Infettive, Ospedali Riuniti (Bergamo) - Dr.ssa Paola Nasta, Istituto di Malattie Infettive e Tropicali, Università degli Studi (Brescia) - Dr. Fabio Soldani, III Divisione di Malattie Infettive, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive L. Spallanzani (Roma) - Dr.ssa Monica Sañé Schepisi, IV Divisione di Malattie Infettive, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive L. Spallanzani (Roma) - Dr.ssa Annalisa Saracino, Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive, Azienda Mista Ospedale-Università "Ospedali Riuniti" (Foggia) - Dr. Giustino Parruti, Unità Operativa di Malattie Infettive, ASL (Pescara).

Questo lavoro ha usufruito di un contributo di Boehringer-Ingelheim Italia.

BIBLIOGRAFIA

1. Freedberg KA, Paltiel AD. Cost effectiveness of prophylaxis for opportunistic infections in AIDS. An overview and methodological discussion. *Pharmacoeconomics* 1998; 14:165-74.
2. Youle M, Trueman P, Simpson K. Health Economics in HIV Disease: A review of the European Literature. *Pharmacoeconomics*; 1999: 15 (Suppl. 1), 1-12
3. Dalkey N, Helmer O. The use of experts for the estimation of bombing requirements: a project Delphi Experiment. Rand Corp., Santa Monica, CA, 1951
4. Linstone H, Turoff M. The Delphi method: techniques and applications. Addison-Wesley Publishing Company, Boston, MA, 1975
5. Ludwig BG. U.S. Extension Systems: Facing the Challenge to internationalize. *Journal of Extension*, 1996, 34 (2), 21-5
6. Jairath N, Weinstein J. The Delphi methodology: a useful administrative approach. *Can J Nurs Adm* 1994; 7 (4 Pt 2): 7-20
7. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995; 311: 376-80
8. Barr J, Schumacher G. Using decision analysis to conduct pharmacoeconomic studies. In: Spilker B (ed). *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996
9. Simpson K, Voit E, Goodman R, Chumney E. Estimating the social and economic benefits of pharmaceutical innovation: modeling clinical trial results in HIV-disease. In: *Investing in Health: The Social and Economic Benefits of Health Care Innovation*, 2001, 14, 175-96
10. Ministero della Sanità. Aggiornamento delle tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera, di cui al decreto ministeriale 14 dicembre 1994. Decreto Ministeriale 12 marzo 1997, Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 209 dell'8 settembre 1997
11. Ministero della Sanità. Prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale e relative tariffe. Decreto Ministeriale 22 luglio 1996, Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 216 del 14 settembre 1996
12. L'Informatore Farmaceutico 2004. OEMF, Milano, 2004
13. Evans C. The use of consensus methods and expert panels in pharmacoeconomic studies: practical applications and methodological shortcomings. *Pharmacoeconomics* 1997; 12 (2 Pt 1): 121-9
14. Haycox A, Bagust A. Pharmacoeconomics and clinical trials. In: Wally T, Haycox A, Boland A, editors. *Pharmacoeconomics*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2004