

Ipertensione arteriosa polmonare: stima della casistica italiana e considerazioni sull'impatto sul budget dell'introduzione di tadalafil

Luca Guidi ⁽¹⁾, Mariano Alejandro Mignini ⁽²⁾



ABSTRACT

This contribution is an attempt to estimate a range of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) prevalence in Italy using international literature and Italian drug market sales data and to evaluate the budget impact of the introduction of tadalafil among the actual drugs with specific indication for this pathology. The final epidemiological figure obtained shows a wide range of prevalence of PAH in Italy (900-3,000 cases). The introduction of tadalafil as PAH treatment should not cause a cost increase for the pharmaceutical budget considering that this new therapy will occupy essentially the patient segment actually treated with sildenafil and that it reduces, in a significant number of patients, the daily cost of PAH therapy through a stable, fixed dose, administration.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, tadalafil, budget impact
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2010; 11(2): 77-82

INTRODUZIONE

L'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) è considerata una malattia rara [1-5]. Secondo studi epidemiologici condotti in Francia, Svizzera e Scozia l'incidenza varia da 2,4 a 7,6 casi nuovi/anno/1.000.000 abitanti adulti [1-3]. Nell'ultima classificazione fatta dagli esperti [4] l'ipertensione polmonare (IP) è stata suddivisa in 6 sottogruppi, solo le IP appartenenti al gruppo I sono ascrivibili alla definizione di IAP e comprendono, fra le altre, quella idiopatica (IAPI) e quella associata a malattie del tessuto connettivo. La gravità della IAP tipo I è tale che, senza trattamento specifico, la morte dei pazienti soggiunge in media dopo 2,8 anni dalla diagnosi mentre, con trattamento adeguato, l'aspettativa di vita si prolunga fino a una media di 5 anni [6,7]. L'ossido nitroso (NO), prodotto dagli enzimi NO sintetasi, si trova ovunque nell'organismo ma è presente in maggior concentrazione in vicinanza dei vasi sanguigni e i suoi effetti sono variabili a seconda del recettore sul quale agisce. In particolare, gli effetti a livello dell'albero arterioso polmonare provocano una forte vasodilatazione in quanto aumentano e mantengono la concentrazione di guanosina monofosfato ciclico (cGMP) all'interno della componente muscolare non striata vascolare. L'ossido nitroso, infatti, attiva la guanilato ciclasi, che induce un aumento della produzione di cGMP, il quale a sua volta provoca vasodilatazione. I suoi effetti sono di breve durata a

causa della veloce degradazione a opera della fosfodiesterasi (PDE), in particolare quella di tipo 5, che idrolizza la cGMP, inibendone l'azione vasodilatatoria. Inibitori della PDE-5 come tadalafil, potrebbero quindi prolungare gli effetti vasodilatatori ed antiproliferativi del cGMP.

Obiettivo delle analisi qui presentate è effettuare una stima epidemiologica della IAP in Italia e valutare l'impatto dell'introduzione di tadalafil sul budget farmaceutico.

MATERIALI E METODI

Stima epidemiologica

La stima che effettuiamo della prevalenza della IAP in Italia si basa sui dati di letteratura internazionale relativi alla popolazione affetta da questa malattia. Negli ultimi 30 anni sono stati pubblicati solo 3 studi sull'argomento e rappresentano la fonte più impiegata per le stime di incidenza e prevalenza della IAP [1,2,5]. Una stima alternativa dell'epidemiologia viene inoltre condotta attraverso l'analisi dei dati di vendita dei farmaci a indicazione specifica per la IAP.

Stima dei costi farmaceutici

In letteratura non esistono valutazioni dei costi di trattamento della IAP. Gli schemi di trattamento infatti sono molto vari e molto spesso, oltre ai farmaci a indicazione specifica, viene fatto ricorso a interventi non farmacologici e a presidi fuori indicazione (per esempio antiper-

⁽¹⁾ Health Outcomes research, Eli Lilly Italia S.p.A

⁽²⁾ Eli Lilly Intensive Care Regional Europe

Corresponding author

Luca Guidi
guidi_luca_lg@lilly.com

tensivi e diuretici), rendendo ancora più ardua una definizione di costo medio/paziente a meno di non potersi avvalere di dati di tipo osservazionale su popolazioni estese. Per questi motivi, nella presente trattazione, ci siamo limitati a valutare i costi di terapia delle principali molecole con indicazione specifica per il trattamento della IAP in Italia assumendo quindi la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano e in particolare del Servizio Farmaceutico.

Attualmente la Farmacopea Italiana prevede 5 specialità per via orale con indicazione specifica per la IAP, tutte classificate in Italia in classe H: bosentan (Tracleer®, Actelion Pharm), sitaxentan (Thelin®, Pfizer), ambrisentan (Volibris®, GlaxoSmithKline), sildenafil (Revatio®, Pfizer) e tadalafil (Adcirca®, Eli Lilly). Per la presente analisi abbiamo quindi ricavato le quote di utilizzo in Italia dei soli farmaci a indicazione specifica e uso orale dal database di IMS Health [8].

RISULTATI

Epidemiologia internazionale

Negli Stati Uniti, durante il 1982, in 32 centri è stato avviato un registro per la raccolta di dati di pazienti diagnosticati come affetti da

IAP usando criteri uniformi [1]. Sono stati inseriti nel registro 187 pazienti con età media di 36 ± 15 anni (intervallo 1-81 anni) e rapporto femmine:maschi pari a 1,7:1. Il periodo medio trascorso dall'inizio della malattia alla diagnosi è stato di 2 anni [6]. La stima finale dello studio ha verificato un'incidenza (annuale) di 1-2 casi per milione di residenti [6]. In Francia nel periodo 2000-2002, il Centro di Riferimento Francese per la IAP ha avviato un registro che includeva 17 ospedali universitari che potessero seguire almeno 5 pazienti di nuova diagnosi per anno [1]. Tra ottobre 2002 e ottobre 2003 sono stati inseriti tutti i pazienti affetti da IAP che si sono rivolti ai centri e la distribuzione delle diagnosi effettuate nel periodo è stata: IAP idiopatica 39,2%, famigliare 3,9%, associata all'uso di anoressigeni 9,5%, da malattia del tessuto connettivo 15,3%, da malattia cardiaca congenita 11,3%, da malattia polmonare 10,4%, IAP associata a HIV 6,2% [1]. Alla diagnosi di IAP il 75% dei pazienti erano in classe III o IV NYHA/OMS, ovvero con sintomatologia presente con attività fisica minima o assente e limitazione funzionale importante [1]. Le stime di prevalenza e incidenza in Francia sono risultate essere, rispettivamente 15 e 2,4 casi per milione di residenti [1].

Nel 2007, Peacock e colleghi [2] hanno raccolto dati relativi ai ricoveri della popolazione scozzese per IAP e li hanno comparati con quelli provenienti dalla *Scottish Pulmonary Vascular Unit (SPVU)*. Usando lo *Scottish Morbidity Record Scheme* sono stati identificati tutti i pazienti compresi tra i 16 e i 65 anni ricoverati per IAP (sottotipi idiopatica, da malattia cardiovascolare congenita e da malattie dei tessuti connettivi) nel periodo 1986-2001. In questo campione il rapporto femmine:maschi è risultato pari a 2,3 con un'età media di 50 ± 13 e 52 ± 12 rispettivamente. La distribuzione per tipo di IAP è stata: idiopatica 46,8%, da malattia del tessuto connettivo 29,7% e da malattia cardiovascolare congenita 23,5%. L'incidenza annuale è risultata invece essere di 7,1 casi per milione di residenti, mentre la stima di prevalenza è stata valutata in 52 casi per milione di residenti. I dati dall'SPVU erano disponibili per il periodo 1997-2006; nel 2005, ultimo anno con dati completi, l'incidenza della IAP risultava invece essere pari a 7,6 casi per milione di residenti e la corrispondente prevalenza di 26 casi per milione di residenti [2].

Le ultime linee guida per la diagnosi e la terapia della IAP pubblicate nel 2009 dalla *Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC)* e dall'*European Respiratory Society (ERS)*, con il supporto della *International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)* riportano una sintesi dei dati sopra descritti [12]. Dei tre articoli citati [1,2,6] solo due sono sufficientemente recenti e rela-

	Popolazione residente [13]	Pazienti con IP (15 casi/1.000.000)	Pazienti con IP (52 casi/1.000.000)
Piemonte	4.432.571	66	230
Valle D'Aosta	127.065	2	7
Liguria	1.615.064	24	84
Lombardia	9.742.676	146	507
Trentino A. A.	1.018.657	15	53
Veneto	4.885.548	73	254
Friuli V. G.	1.230.936	18	64
E. Romagna	4.337.979	65	226
Marche	1.569.578	24	82
Toscana	3.707.818	56	193
Umbria	894.222	13	46
Lazio	5.626.710	84	293
Campania	5.812.962	87	302
Abruzzo	1.334.675	20	69
Molise	320.795	5	17
Puglia	4.079.702	61	212
Basilicata	590.601	9	31
Calabria	2.008.709	30	104
Sicilia	5.037.799	76	262
Sardegna	1.671.001	25	87
ITALIA	60.045.068	901	3.122

Tabella I
Numero di casi minimo e massimo a livello nazionale e delle singole Regioni italiane



Specialità	mg/cps	2007	2008	2009
Tracleer®		953.648,00	1.208.005,00	1.503.949,00
Cpr riv. 125 mg	125	764.664,00	987.302,00	1.233.282,00
Cpr riv. 62,5 mg	62,5	188.984,00	220.703,00	270.667,00
Revatio®		180.050,00	689.642,00	1.088.006,00
Cpr riv. 20 mg	20	180.050,00	689.642,00	1.088.006,00
Theлин®		394,00	23.739,00	47.578,00
Cpr riv. 100 mg	100	394,00	23.739,00	47.578,00
Volibris®				13.056,00
Cpr riv. 5 mg	5	0,00	0,00	11.835,00
Cpr riv. 10 mg	10	0,00	0,00	1.221,00

Tabella II

Unità in capsule vendute in Italia nel periodo 2007-2009 dei farmaci a indicazione specifica per la IAP [8]

Specialità	2007	2008	2009
Tracleer®	40.497.108	51.696.417	64.367.151
Revatio®	1.124.207	3.172.353	5.004.828
Theлин®	32.041	1.930.510	3.869.152
Volibris®	-	-	932.854

Tabella III

Statistiche di vendita (a valori) dei farmaci in analisi [8]

	2007	2008	2009
Mg totali			
Tracleer®	107.394.500	137.206.687,5	171.076.937,5
Revatio®	3.601.000	13.792.840	21.760.120
Theлин®	39.400	2.373.900	4.757.800
Volibris®	-	-	71.385
Costo mg (€)			
Tracleer®	0,38	0,38	0,38
Revatio®	0,31	0,23	0,23
Theлин®	0,81	0,81	0,81
Volibris®	-	-	13,07
Costo DOT (€)			
Tracleer® (239,73 mg/die)	90,40	90,32	90,20
Revatio® (60 mg/die)*	18,73	13,80	13,80
Revatio® (240 mg/die)°	74,93	55,20	55,20
Theлин®	81,32	81,32	81,32
Volibris®	-	-	98,01
DOT totali (n.)			
Tracleer®	447.988,49	572.347,90	713.635,23
Revatio® (60 mg/die)*	60.016,67	229.880,67	362.668,67
Revatio® (240 mg/die)°	15.004,17	57.470,17	90.667,17
Theлин®	394,00	23.739,00	47.578,00
Volibris®	-	-	9.518,00
Pazienti totali (n.)			
Tracleer®	1.227,37	1.568,08	1.955,17
Revatio® (60 mg/die)*	164,43	629,81	993,61
Revatio® (240 mg/die)°	41,11	157,45	248,40
Theлин®	1,08	65,04	130,35
Volibris®	-	-	26,08
Totale con Revatio® (60 mg/die)*	1.392,87	2.262,92	3.105,21
Totale con Revatio® (240 mg/die)°	1.269,55	1.790,57	2.360,00

Tabella IV

Mg totali venduti, rispettivi costi al mg, costi per giorno di terapia (DOT), DOT totali e pazienti totali trattati per IAP delle specialità attualmente in commercio in Italia

* 20 mg t.i.d.

° 80 mg t.i.d.

tivi ad esperienze europee e verranno pertanto considerati per la stima di prevalenza della IAP. Entrambi gli articoli riportano valori di prevalenza piuttosto bassi e oscillanti da un minimo di 15 casi per milione di residenti dell'esperienza francese [1], a un massimo di 52 casi per milione di residenti dell'esperienza scozzese [2]. Inoltre in entrambi questi studi si verifica la maggior incidenza di IAP nella popolazione di sesso femminile e una maggior presenza della forma idiopatica [1,2,6]. Considerando quindi i dati di popolazione residente in Italia e nelle singole Regioni secondo i dati ISTAT al 1° gennaio 2009 [13] e applicando a questi l'intervallo di prevalenza dei lavori di Humbert [1] e Peacock [2], si ricava il numero minimo e massimo di casi a livello nazionale e delle singole Regioni come riportato in Tabella I.

In totale quindi in Italia è possibile stimare da 900 a 3.122 casi di IAP prevalenti con una distribuzione nelle singole Regioni che prevede, proporzionalmente alla popolazione residente, il numero più basso di casi in Valle D'Aosta (2-7) e Molise (5-17) e il numero più elevato in Lombardia (146-507) e Campania (87-302).

Stima di prevalenza secondo i dati farmaceutici

In Tabella II è riportato il numero totale di capsule vendute in Italia nel periodo 2007-2009 ricavato mediante il servizio di interrogazione del database IMS [8].

Analogamente dal database IMS sono state ricavate anche le statistiche di vendita a valori (euro) nei corrispondenti periodi per ognuno dei farmaci considerati (Tabella III).

Attraverso i dati riportati nelle Tabelle II e III è stato quindi possibile ricalcolare per ogni specialità, nel periodo considerato, i milligrammi totali venduti, il costo per milligrammo, il costo a giorno di terapia (DOT) attraverso le dosi riportate dalle rispettive schede tecniche e dalle più recenti linee guida [12], i DOT totali e il numero totale di pazienti come quoziente del numero totale di DOT e della durata annuale di terapia (365 gg, terapia cronica e continuativa). In Tabella IV sono riportati i milligrammi totali venduti delle specialità a indicazione specifica e uso orale attualmente presenti nella Farmacopea Italiana e i rispettivi costi per milligrammo, costi per giorno di terapia (DOT), DOT totali e infine il numero totale di pazienti trattati per IAP così come sono calcolabili dai dati di vendita delle specialità e dalle rispettive dosi riportate in scheda tecnica.

Da notare che il costo DOT di sildenafil si riduce tra il 2007 e gli anni successivi a causa degli sconti dovuti al SSN. Dalla Tabella IV è possibile evincere che i pazienti trattati con farmaci indicati per il trattamento orale della IAP in Italia variano da 3.105 a 2.360 l'anno, a seconda che si consideri un impiego a dose

minima (20 mg t.i.d.) o massima (80 mg t.i.d.) di sildenafil.

Budget impact dell'introduzione della nuova specialità tadalafil (Adcirca®)

Pur considerando quanto su scritto, dalla Tabella II si evince chiaramente che attualmente la molecola che maggiormente assorbe risorse economiche nel mercato è bosentan con 64 milioni di euro di vendite a valori su 74 totali [8]. Sildenafil e sitaxentan hanno rappresentato, nel 2009, costi per 5 e 3,9 milioni di euro rispettivamente. È ragionevole ipotizzare che per indicazione e caratteristiche farmacologiche, tadalafil, recentemente approvato per la rimborsabilità dall'AIFA, andrà a insistere significativamente solo sul segmento di share di sildenafil impattando quindi solo il 7% del mercato totale. In questo ambito tadalafil oltre ad apportare vantaggi sul fronte del numero di somministrazioni quotidiane (1 contro 3) e sul ritardo del peggioramento clinico [14] potrà significare anche un'opportunità di risparmio e maggiore prevedibilità di spesa farmaceutica.

Il prezzo di tadalafil (Adcirca®) è pari a 21,17 €/DOT (classe H, prezzo di cessione SSN) al netto degli sconti di legge, risultando inferiore a quello medio tra i dosaggi minimo e massimo di sildenafil (34,5 €/DOT, come riportato in Tabella IV). Si deve tenere presente anche che il dosaggio giornaliero di tadalafil è fisso (40 mg/die monosomministrati) e quindi presenta una condizione di prevedibilità della spesa farmaceutica più affidabile di sildenafil il cui costo, a causa di dosi molto variabili (da 20 mg a 80 mg 3 volte al giorno), può oscillare da un minimo di 0,65 fino a un massimo di 2,6 volte (alla dose di 80 mg t.i.d.), rispetto a tadalafil. Per esemplificazione si presenta una stima di budget impact dell'introduzione di tadalafil nel mercato dei farmaci ad indicazione specifica per la IAP in Italia. Considerando il totale venduto a valori di sildenafil nell'anno 2009 (€ 5.004.828) e applicando il suo costo/DOT di trattamento del dosaggio medio tra i dosaggi minimo e massimo (pari a 34,5 €/DOT per 150 mg/die) si ricava che i pazienti trattati annualmente sono circa 400 (397,4). In questa situazione, ipotizzando che tadalafil possa acquisire il 50% del bacino di sildenafil, i due farmaci sarebbero assunti da quasi 200 (198,72) pazienti ciascuno annualmente. I costi farmaceutici per l'acquisizione dei due trattamenti sarebbero quindi in un anno:

- per tadalafil = 198,72 pazienti x 365 gg x 21,17 € = 1.535.539,13 €

- per sildenafil: 198,72 pazienti x 365 gg x 34,5 € = 2.502.413,80 €

Per un costo totale di 4.037.952,93 €/anno, che risulta inferiore a quello attuale di € 966.874,67 (circa il 19% in meno).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Come precedentemente ricordato le stime epidemiologiche della IAP qui presentate per l'Italia soffrono dell'indisponibilità di dati nazionali e dell'ampia variabilità sia di associazioni farmacologiche che di dosi impiegate per il suo trattamento. Gli studi esistenti sull'epidemiologia della IAP riportano dati da registri e analisi retrospettive piuttosto che osservazioni di ampie popolazioni e quindi probabilmente sottostimano le reali dimensioni del fenomeno non avendo potuto verificare le fasce di popolazione non sottoposta a diagnosi. Inoltre questi studi non utilizzano metodologie comuni e consistenti. Il dato di prevalenza più basso dell'analisi francese, rispetto a quello scozzese è infatti probabilmente dovuto a un procedimento diagnostico (tramite cateterismo) più accurato e in grado di produrre un minor tasso di falsi positivi [1,2]. Per il futuro vi sono indizi qualitativi che fanno pensare a un progressivo incremento sia dell'incidenza che della prevalenza di questa malattia. I fattori chiave associati a questa previsione sono: aumento delle capacità diagnostiche, una miglior definizione delle malattie associate, inizio del trattamento in fasi sempre più precoci della malattia e maggior sopravvivenza offerta da nuove terapie [1,2,9-11]. Gli studi internazionali cui ci si è riferiti per le stime effettuate presentano incoerenze metodologiche e di campionamento oltre a non essere riferiti alla popolazione italiana [1,2,6], d'altro canto le statistiche IMS di vendita risultano ancora meno affidabili portando a un chiara sovrastima del bacino di pazienti con IAP trattati con le specialità orali a indicazione specifica a causa dell'ampia variabilità di regimi di associazione e di dosi impiegate.

Infatti, sebbene il dato di prevalenza, ricavabile dalle statistiche di vendita dei farmaci a indicazione specifica, sia casualmente molto prossimo alla stima epidemiologica traibile dall'articolo di Peacock e colleghi, non può essere considerato affidabile e a conferma della validità per l'Italia delle conclusioni dello studio scozzese. La bassa affidabilità di questo modo di procedere si può spiegare in vari modi: *in primis* la terapia della IAP frequentemente si avvale dell'associazione di più principi attivi [12]. Inoltre, anche le dosi medie di trattamento spesso non sono esattamente quelle indicate nelle schede tecniche dei farmaci [12]. Infatti, come esempio, si può riportare il caso di sildenafil che a fronte di una dose indicata in scheda tecnica di 20 mg t.i.d (60 mg/die) viene spesso utilizzato fino a dosi di 80 mg t.i.d (240 mg/die) come riportano le più recenti linee guida

per la diagnosi e il trattamento della IAP [12]. Il numero di pazienti che è possibile calcolare in trattamento con sildenafil nell'anno 2009 oscilla infatti da 994 casi considerando una dose di 20 mg t.i.d. a 248 considerando la dose più elevata.

Bosentan riporta tra le sue indicazioni anche il trattamento delle ulcere digitali da sclerodermia e quindi i suoi dati totali di vendita sono in parte incrementati da questa diversa indicazione d'uso. È infine di difficile quantificazione il fenomeno di impiego di questi farmaci al di fuori delle indicazioni EMA. Tutto ciò, se non considerato, può sicuramente determinare una sovrastima della casistica ottenibile dalla semplice analisi dei dati di vendita delle specialità medicinali e quindi la valutazione a oggi più vicina alla realtà della prevalenza della IAP in Italia rimane quella ricavabile attraverso l'impiego dei dati francesi e scozzesi [1,2] (Tabella I). Tutto ciò si traduce in una stima di prevalenza della casistica IAP in Italia rappresentata da un intervallo molto ampio che oscilla tra i 900 e i 3.000 casi per anno. Tale casistica determina a oggi una spesa farmaceutica per i farmaci a indicazione specifica di circa 74 milioni di euro (considerando per tutte le molecole a uso orale le vendite totali) che appaiono largamente influenzati in incremento rispetto all'effettiva casistica trattata sia dalla pratica delle associazioni che dell'impiego al di fuori delle indicazioni EMA. In questo scenario l'introduzione di tadalafil dovrebbe influenzare in senso migliorativo i costi apportati da sildenafil (7% del mercato totale nel 2009) sia nella loro entità che nella loro prevedibilità a causa del minor costo di acquisizione e della dose fissa di impiego. La dose fissa di tadalafil infatti presenta un costo per DOT significativamente inferiore a quello della dose intermedia di sildenafil, sottoposta a una variabilità del 400% tra dose minima e massima (da 60 mg/die a 240 mg/die).

In conclusione, la spesa farmaceutica per la IAP potrà aumentare prevalentemente attraverso screening e migliori abilità diagnostiche capaci di evidenziare i pazienti all'esordio della malattia e, dall'altro lato, potrà essere contenuta e razionalizzata attraverso l'impiego dei farmaci disponibili nel rispetto delle indicazioni EMA e il ricorso a nuove molecole presentatesi nel mercato con costi di acquisizione paragonabili, se non inferiori, e miglior prevedibilità di spesa.

DISCLOSURE

La presente analisi è stata supportata da Eli Lilly Italia.

BIBLIOGRAFIA

1. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V et al. Pulmonary Arterial Hypertension in France Results from a National Registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023-30
2. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104-9
3. Tueller C, Stricker H, Soccal P, Tamm M, Aubert JD, Maggiorini M et al. Epidemiology of pulmonary hypertension: new data from the Swiss registry *Swiss Med Wkly* 2008; 138: 379-84
4. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S43-54
5. Galiè N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 81-8
6. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-23
7. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension result from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 15: 343-9
8. IMS Health, Milano
9. Galiè N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: the Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243-78
10. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 131: 1917-28
11. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J* 2007; 30: 1103-10
12. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-537
13. Popolazione residente per età, sesso e stato civile al 1° gennaio 2009. Disponibile on line all'indirizzo <http://demo.istat.it/pop2009/index.html>
14. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z et al. Tadalafil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894-903