

UN'ANALISI DELL'USO DEI FANS IN MEDICINA GENERALE NELLA BANCA DATI HEALTH SEARCH DELLA SIMG

Speciale
farmacovigilanza

G. MAZZAGLIA, S. PECCHIOLI, L. GALATTI*,
E. SESSA, A.P. CAPUTI*

Health Search Database, Società Italiana di
Medicina Generale, Firenze; * Dipartimento
Clinico e Sperimentale di Medicina e
Farmacologia, Università di Messina

PREMESSA

Secondo i dati del rapporto nazionale OSMED, i farmaci per l'apparato muscolo-scheletrico hanno concorso con il 4,4% alla spesa farmaceutica lorda del paese nel 2003. I COXIB hanno rappresentato, sempre nel 2003, il 43,6% dell'intera spesa per i suddetti farmaci, a fronte del 22,2% delle prescrizioni. Tra le varie regioni si osserva un'ampia variabilità sia in termini di spesa lorda pro-capite (da 6,8 a 13,8 euro) che in termini di DDD/1000 abitanti/die (da 28,2 a 50,7). Questi dati, sebbene interessanti, non forniscono tuttavia il perché del loro impiego. A fronte di ciò, scopo del presente lavoro è stato quello di esaminare l'uso dei FANS e dei COXIB nell'osteoartrosi da parte dei Medici di Medicina Generale (MMG). È stato possibile farlo grazie ai dati presenti nella banca dati Health Search della SIMG.

METODI

Fonte di informazioni

Sono state utilizzate le informazioni contenute nel database di Health Search (HSD), che raccoglie la storia clinica di oltre 800.000 pazienti, assistiti da 550 MMG. Tali MMG sono stati selezionati su tutto il territorio nazionale tenendo presente la numerosità regionale, in modo tale che i loro assistiti potessero rappresentare un campione proporzionale (0,9%) alla loro popolazione di provenienza.

Le caratteristiche dell'HSD sono state descritte in dettaglio in altri studi^{1,2}. Brevemente, l'HSD contiene informazioni demografiche, cliniche (es. diagnosi, accertamenti diagnostici, ricoveri, mortalità), farmaceutiche e di prevenzione [es. pressione arteriosa, indice di massa corporea (BMI)]. Tutti i dati sono legati tra loro attraverso un codice anonimo di identificazione del paziente.

Per partecipare al network, tutti i MMG devono utilizzare un software (Millewin®) sviluppato per assistere il MMG durante la pratica clinica quotidiana. Ogni tre mesi i dati inviati dai MMG sono sotto-

posti ad un controllo di qualità, che comprende tra gli altri il numero delle visite, i dati di prescrizione legati alla diagnosi ed i dati di prevenzione registrati³. Per tale analisi sono stati utilizzati 290 MMG, che all'interno di ogni area geografica risultavano rispondere meglio ai requisiti di qualità sopra menzionati.

Caratterizzazione dei pazienti in trattamento con FANS-COXIB

Sono stati selezionati tutti i soggetti di età > 15 con diagnosi di osteoartrite (ICD-9 code: 714.xx) che hanno ricevuto una prescrizione di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) o COXIB nel periodo 1° gennaio 2001 - 30 giugno 2002. Sulla base del primo farmaco (DATA INDICE) sono stati classificati nei seguenti gruppi: 1) FANS tradizionali (ATC: M01A, ad eccezione di quelli classificati negli altri gruppi); 2) COX-2 preferential, ovvero nabumetone (M01AC06), nimesulide (M01AX17), meloxicam (M01AX01); 3) rofecoxib (M01AH02); (4) celecoxib (M01AH01). Per creare una coorte di nuovi utilizzatori, sono stati esclusi tutti coloro che usavano FANS e/o COXIB nei 6 mesi precedenti alla DATA INDICE.

Per caratterizzare i pazienti nell'ambito delle diverse classi terapeutiche sono stati considerati le seguenti variabili: età, sesso, comorbidità (diabete, ipertensione, malattie renali e cardiovascolari), presenza di fattori di rischio gastrointestinale, numero di differenti molecole prescrit-

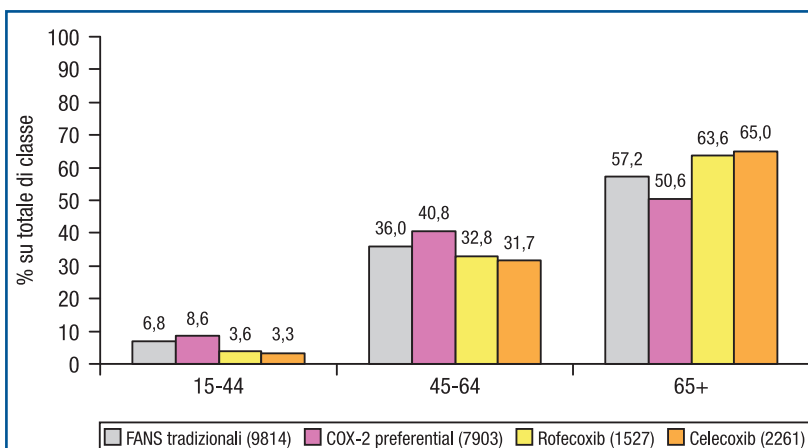


Figura 1

Età dei pazienti con osteoartrite che iniziano un trattamento con vari FANS o COXIB.

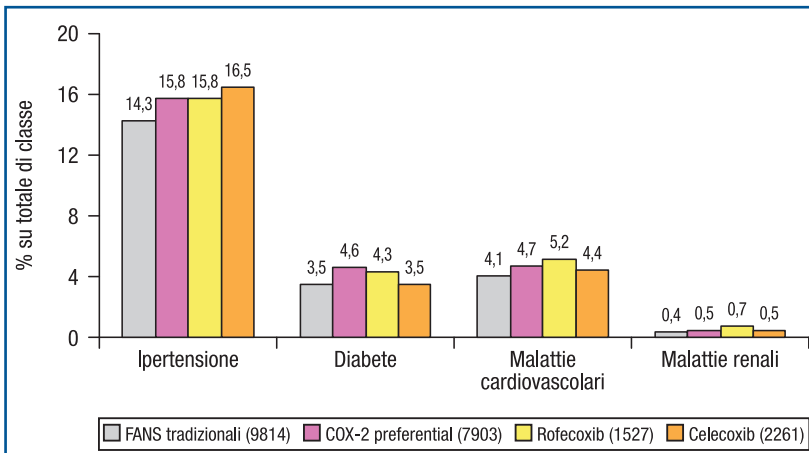


Figura 2

Presenza di patologie concomitanti nei pazienti con osteoartrite che iniziano un trattamento con vari FANS o COXIB.

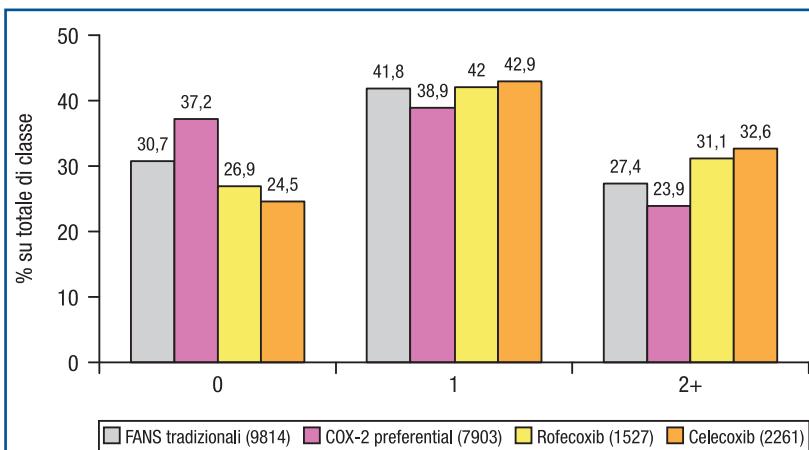


Figura 3

Numero di fattori di rischio per sanguinamento gastrointestinale nei pazienti con osteoartrite che iniziano un trattamento con vari FANS o COXIB.

Definizione di terapia alternata e switch

Per definire un ciclo terapeutico continuativo con la stessa classe terapeutica di partenza, sono state applicate le seguenti regole: a partire dalla DATA INDICE, la durata del trattamento è stata calcolata dividendo la quantità totale di principio attivo per le Dosi Definite Die (DDD 2002). Le prescrizioni ripetute di farmaci appartenenti alla stessa classe sono state definite come unico trattamento qualora l'intervallo tra le prescrizioni non fosse risultato superiore a 120 giorni.

In tal modo è stato possibile valutare la presenza di pazienti che, all'interno del ciclo terapeutico "continuativo", utilizzavano farmaci appartenenti ad altre classi (*pazienti in terapia alternata*). Inoltre, è stato possibile valutare la percentuale di pazienti che iniziavano un trattamento con classi differenti di FANS e/o COXIB entro 90 e 180 giorni dalla fine del ciclo terapeutico "continuativo" (*pazienti in switch*).

Analisi statistica

Per valutare eventuali differenze nella tipologia dei pazienti che iniziavano la terapia con le varie classi è stato utilizzato il test del chi-quadro. Per valutare il rischio di terapia alternata e switch è stata usata un'analisi di frequenza ed una regressione logistica multivariata, dove le variabili che risultavano significative ($P < 0,05$) all'analisi univariata venivano incluse nel modello finale.

te l'anno precedente alla DATA INDICE, che rappresenta una misura dello stato di severità clinica del paziente ⁴.

Tutte le analisi sono state condotte con STATA 7.0 (STATA corporation, Texas USA).

TABELLA I

Uso delle altre classi di FANS e/o COXIB durante e dopo un ciclo terapeutico continuativo stratificato per classi di prima scelta.

	TOTALE PAZIENTI	TERAPIA ALTERNATA (%)	SWITCH	
			90 GIORNI (%)	180 GIORNI (%)
FANS tradizionali	9.814	788 (8,0)	1.128 (11,5)	1.767 (18,0)
COX-2 preferential	7.903	684 (8,7)	993 (12,6)	1.552 (19,6)
Rofecoxib	1.527	245 (16,0)	305 (20,0)	435 (28,5)
Celecoxib	2.261	322 (14,5)	410 (18,1)	605 (26,8)
Totale	21.505	2.039 (9,2)	2.836 (13,2)	4.359 (20,3)

TABELLA II
Analisi sul rischio d'uso delle altre classi di FANS e/o COXIB durante e dopo un ciclo terapeutico continuativo (in parentesi le classi di riferimento).

	TERAPIA ALTERNATA	SWITCH	
	OR (95% IC)*	90 GIORNI OR (95% IC)*	180 GIORNI OR (95% IC)*
Classi terapeutiche (FANS tradizionali)			
COX-2 preferential	1,16 (1,04-1,30)	1,19 (1,08-1,31)	1,21 (1,12-1,31)
Rofecoxib	2,20 (1,88-2,58)	1,94 (1,68-2,25)	1,87 (1,65-2,12)
Celecoxib	1,86 (1,62-2,14)	1,68 (1,48-1,91)	1,66 (1,49-1,85)
Femmine (maschi)			
	1,09 (0,98-1,20)	1,17 (1,07-1,28)	1,15 (1,07-1,24)
Indice gravità generale** (0-6)			
7-10	1,60 (1,40-1,82)	2,12 (1,90-2,38)	2,21 (2,01-2,43)
>10	2,52 (2,24-2,85)	2,96 (2,66-3,29)	3,34 (3,05-3,66)
Malattie renali (assenza)			
	0,88 (0,46-1,66)	0,31 (0,13-0,72)	0,32 (0,16-0,63)
Malattie cardiovascolari (assenza)			
	0,72 (0,57-0,91)	0,73 (0,60-0,89)	0,64 (0,54-0,76)

* = OR aggiustati per tutte le variabili presenti in tabella + età, diabete ed ipertensione; ** = Espresso in base al numero di differenti molecole prescritte l'anno precedente all'inizio del ciclo terapeutico.

RISULTATI

Caratterizzazione dei pazienti in trattamento con FANS/COXIB

Su un totale di 487.999 pazienti, ne sono stati selezionati 21.505, di cui il 45,6% ha iniziato con FANS tradizionali, il 36,7% con COX-2 preferential, il 7,1% con rofecoxib ed il 10,5% con celecoxib. Tra i FANS tradizionali, il 29,6% ha iniziato con diclofenac, il 19,4% con ketoprofene ed il 17,4% con piroxicam. La maggior parte degli utilizzatori di COX-2 preferential (93,8%) ha iniziato con nimesulide.

I pazienti che iniziavano il trattamento con COXIB erano significativamente più anziani ($P < 0,0001$) e con una maggiore frequenza di fattori di rischio di sanguinamento gastrointestinale ($P < 0,0001$) (Figg. 1, 2). Viceversa, nessuna significativa differenza è stata rilevata tra le varie classi nella prevalenza di ipertensione, diabete, malattie renali e cardiovascolari.

Rischio di terapia alternata e switch

Sul totale dei pazienti selezionati, il 9,2% utilizzava altre classi di FANS/COXIB all'interno del ciclo terapeutico di partenza, mentre il 13,2% ed il 20,3% cambiava il farmaco alla fine del trattamento di prima scelta. Per tutti e tre gli eventi, sia il rofecoxib sia il celecoxib mostravano la percentuale più alta di terapia alternata e di switch (Tab. I). L'analisi multivariata conferma i dati dell'analisi

di frequenza, ed indica che tale comportamento non è dipendente né dallo stato di gravità del paziente, né dalla presenza di malattie renali e cardiovascolari (Tab. II).

CONCLUSIONI

Questi dati indicano che, in accordo a quanto suggerito dal NICE (*National Institute of Clinical Excellence*), i MMG hanno preferenzialmente trattato con COXIB i pazienti più anziani e con più fattori di rischio per sanguinamento gastrointestinale. Inoltre, fanno osservare che gli MMG non erano a conoscenza di possibili eventi avversi cardiovascolari. Infine il trattamento con COXIB non è risultato una scelta terapeutica definitiva alla luce dell'elevato numero di pazienti che è tornato al trattamento con i FANS non-selettivi.

Bibliografia

- 1 Cricelli C, Mazzaglia G, Samani F, Marchi M, Sabatini A, Nardi R, et al. Prevalence estimates for chronic diseases in Italy: exploring the differences between self-report and primary care databases. *J Public Health Med* 2003;25:254-7.
- 2 Filippi A, Bignamini AA, Sessa E, Samani F, Mazzaglia G. Secondary prevention of stroke in Italy: a cross-sectional survey in family practice. *Stroke* 2003;34:1010-4.
- 3 Sessa E, Samani F, Niccolai C, Pecchioli S, Ventriglia G, Mazzaglia G. La creazione di un campione validato di Medici di Medicina Generale nel database di Health Search. *SIMG* 2004;3:10-4.
- 4 Schneeweiss S, Seeger JD, Maclure M, Wang PS, Avorn J, Glynn RJ. Performance of comorbidity scores to control for confounding in epidemiologic studies using claims data. *Am J Epidemiol* 2001;154:854-64.