

Farmacoutilizzazione di anti-infiammatori e gastroprotettori nei pazienti affetti da osteoartrosi: confronto tra COXIB e FANS convenzionali attraverso l'uso di archivi amministrativi



Luca Degli Esposti ⁽¹⁾, Mirko Di Martino ⁽²⁾, Guido Didoni ⁽³⁾,
Chiara Veronesi ⁽⁴⁾, Stefania Saragoni ⁽⁴⁾, Stefano Buda ⁽⁴⁾

ABSTRACT

The aim of the study was to analyze anti-inflammatory and gastroprotective drug utilization in patients with osteoarthritis comparing conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus cyclo-oxygenase 2 (COX 2) inhibitors. A retrospective observational cohort study was conducted and health-assisted subjects from the Local Health Units of Turin and Caserta were enrolled. Data linkage techniques were used to cross demographical, pharmaceutical and nosological databases. All subjects aged ≥ 18 years who were hospitalized for osteoarthritis from July 1st 2002 to June 30th 2004 were enrolled in the study. Concurrent prescriptions of non-steroidal anti-inflammatory and gastroprotective drugs were considered. Other demographic and clinical characteristics were recorded.

A total of 1,002 subjects with a diagnosis of osteoarthritis treated with NSAIDs were enrolled. Of these subjects, 438 patients were treated with non selective NSAIDs (80.8%), 104 with COXIBs (19.2%) and 460 with multiple therapy. There were no significant differences between the demographic and clinical characteristics of the three groups. Gastroprotective drugs were prescribed in 37.0% and 35.6% of subjects treated with NSAIDs and Coxibs, respectively. Gastroprotective drug prescriptions increased from the index date to the follow-up period (from 20.4% to 41.1% of subjects treated with NSAIDs). In high-risk subjects with gastrointestinal events, gastroprotective drug utilization was undersized and increased from the index date to the follow up period (from 19.4% to 40.8% of high-risk subjects). Evidence from this study indicated that non selective NSAIDs and Coxibs are used indiscriminately with respect to patient characteristics and gastroprotection.

Keywords: osteoarthritis, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), COXIBs, drug utilisation, administrative database

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2006; 7(4): 247-254

INTRODUZIONE

L'osteoartrosi (OA) è la manifestazione più frequente tra le patologie articolari, con una prevalenza correlata all'aumento dell'età media della popolazione [1]. È una patologia cronico-degenerativa e invalidante, che riduce la qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti [2-4]. La farmacoterapia dell'OA rappresenta un argomento di crescente rilevanza, sia perché l'OA è tra le prime cause di inabilità temporanea e permanente [5, 6], sia in ragione della sua prevalenza che in Italia è stimata in un range compreso tra il 10 e il 18% [7, 8], in linea con quanto registrato in altri paesi industrializzati [9].

I farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) sono le sostanze più impiegate nel trattamento sintomatico dell'OA. Tuttavia, per effetto della ridotta selettività di inibizione delle cicloossigenasi (COX) 1 e 2, i FANS convenzionali possono indurre effetti indesiderati a carico dell'apparato gastrointestinale superiore [10, 11]. Per questo motivo il trattamento dell'artrosi con FANS si associa frequentemente alla prescrizione di farmaci gastroprotettori (GP). Nei paesi europei, la percentuale di co-prescrizione per GP oscilla in un intervallo compreso tra il 21% della Gran Bretagna [12] e il 50% della Spagna [13].

⁽¹⁾Centro di Ricerca sull'Economia e il Management della Salute, Università di Ferrara

⁽²⁾Dipartimento di Statistica "P. Fortunati", Università di Bologna

⁽³⁾Pfizer Italia Srl

⁽⁴⁾CliCon Srl - Health, Economics and Outcomes Research, Ravenna

Negli ultimi anni, sono stati introdotti in commercio nuovi composti anti-infiammatori che inibiscono specificamente la COX di tipo 2 (COXIB), ritenuta uno dei principali mediatori della flogosi [14]. Tali sostanze, in conseguenza della loro farmacodinamica, esercitano un effetto anti-infiammatorio analogo a quello dei FANS convenzionali pur presentando, nel contempo, un migliore profilo di tollerabilità gastrointestinale [15-18]. La conseguenza di questa ultima caratteristica è la minore necessità di farmaci gastroprotettori in associazione alla terapia anti-infiammatoria.

L'obiettivo del presente studio è duplice. In primo luogo, l'analisi dell'utilizzo di farmaci anti-infiammatori nei pazienti con osteoartrite con particolare riferimento alle caratteristiche anagrafiche e cliniche ed alle soluzioni ed alle modalità terapeutiche adottate. In secondo luogo, l'analisi dell'utilizzo di farmaci gastroprotettori, con particolare riferimento al confronto tra FANS convenzionali e COXIB, in relazione al livello di rischio gastrointestinale dei soggetti esposti a trattamento.

MATERIALE E METODI

Fonte dei dati

È stato effettuato uno studio di coorte retrospettivo. I soggetti in studio sono stati arruolati dalla popolazione di individui assistibili dalle Aziende Sanitarie Locali (ASL) di Caserta e Torino (circa 405.000 e 191.000 assistibili, rispettivamente). Le ASL dispongono di archivi dipartimentali informatizzati che, grazie ad un sistema di attribuzione univoco dei dati-paziente, sono in grado di fornire risorse informative necessarie per l'analisi della farmacoutilizzazione e per la valutazione di appropriatezza dell'allocatione delle risorse [19]. Gli archivi utilizzati per lo studio sono stati: l'anagrafe assistibili, il farmaceutico territoriale e la nosologica ospedaliera. Nel rispetto della legge sulla privacy, sono state raccolte solo le informazioni necessarie per sviluppare lo studio.

Le informazioni raccolte riguardano:

- le caratteristiche demografiche (codice sanitario del paziente, età, sesso, date di eventuali trasferimenti dei pazienti ad altra ASL);
- le prescrizioni di farmaci (codice sanitario del paziente, data delle prescrizioni, Codice ATC (*Anatomical - Therapeutic - Chemical*) del principio attivo contenuto nel farmaco acquistato, numero di scatole prescritte, dosaggio);
- i ricoveri ospedalieri (codice sanitario del paziente, data di ammissione/dimissione in/dall'ospedale, diagnosi alla dimissione, classificata secondo l'*International Classification of Diseases*).

Disegno dello studio

Sono stati inclusi nello studio i pazienti con età ≥ 18 anni che avevano avuto un ricovero ospedaliero per OA nel corso del periodo di arruolamento (01/07/2002-30/06/2004). Sono stati considerati tutti i ricoveri in regime ordinario e day-hospital che presentavano, alla dimissione, codice ICD-IX 715. Nel periodo di arruolamento sono state inoltre valutate tutte le prescrizioni di FANS (codice ATC M01, con l'esclusione di farmaci per la cura dell'artrite reumatoide, codice ATC M01C) prescritte successivamente alla dimissione ospedaliera. Sono stati considerati come sottoinsieme gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2 (COXIB). La data di arruolamento è la data della prima prescrizione di FANS. Il periodo di follow-up è terminato il 31/12/2004.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che durante il periodo di arruolamento non avevano ricevuto nessuna prescrizione di FANS, i pazienti emigrati durante il periodo di follow-up e i pazienti che avevano ricevuto almeno una prescrizione sia di FANS convenzionali che COXIB nei 15 giorni antecedenti o successivi alla data di arruolamento. Sono stati inoltre esclusi i pazienti che avevano ricevuto prescrizioni di GP (codici ATC A02BA, A02BB, A02BC, A02BX02, A02A, A02BX05) nei 3 mesi antecedenti la data di arruolamento.

Sono stati definiti pazienti ad alto rischio di eventi gastrointestinali (GI) coloro che presentavano almeno uno dei seguenti fattori di rischio:

- età ≥ 65 anni;
- precedenti eventi GI: sono stati valutati tutti i ricoveri ospedalieri, nel periodo dal 01/01/2002 alla data di arruolamento, che presentavano diagnosi alla dimissione di ulcera peptica (codice ICD-IX 531-534), ematemesi (codice ICD-IX 578.0), melena (codice ICD-IX 578.1), emorragie GI (codice ICD-IX 578.9);
- utilizzo di anticoagulanti (codice ATC B01);
- utilizzo di corticosteroidi (codice ATC H02AB, H02BX, H02CA);
- utilizzo di farmaci per la cura dell'artrite reumatoide (codice ATC M01C).

I pazienti inclusi sono stati inoltre caratterizzati in funzione di altri trattamenti concomitanti come farmaci antidiabetici (codice ATC A10), anti-ipertensivi (codici ATC C02, C03, C07, C08, C09), cardiovascolari (codice ATC C01), ipolipemizzanti (codice ATC C10).

Analisi della farmacoutilizzazione

Durante il periodo di follow-up sono stati analizzati i cicli di trattamento delle terapie con FANS convenzionali e con COXIB.

Un ciclo di trattamento è rappresentato da un gruppo di prescrizioni consecutive in cui tutte le prescrizioni cadono non oltre 7 giorni dalla fine del periodo di copertura della prescrizione precedente.

All'interno di ogni ciclo sono state stimate:

- a) la *dose media giornaliera* (calcolata dividendo il numero totale delle Dosi Definite Giornaliere - DDD - dalla prima alla penultima prescrizione, per il numero di giorni tra la prima e l'ultima prescrizione);
- b) la *copertura* del trattamento calcolata secondo la seguente formula: numero di giorni tra la prima e l'ultima prescrizione all'interno di un ciclo, più la proiezione dell'ultima prescrizione, stimata sulla base delle DDD. La copertura totale del trattamento con FANS è stata calcolata come somma delle singole coperture dei cicli di trattamento.

L'analisi del comportamento prescrittivo ha permesso di suddividere i pazienti arruolati in due gruppi:

- a) pazienti in *monoterapia*, esposti esclusivamente al trattamento con FANS convenzionali oppure esclusivamente al trattamento con COXIB;
- b) pazienti in *pluriterapia*, che, durante il periodo di osservazione, sono stati esposti sia al trattamento con FANS convenzionali sia al trattamento con COXIB.

La prevalenza dell'utilizzo di gastroprotettori è stata stimata verificando se in prossimità della data di una prescrizione di FANS / COXIB (± 30 giorni) era stato prescritto anche un gastroprotettore. La proporzione di pazienti trattati con una terapia preventiva di GI è stata calcolata dalla data di arruolamento fino alla fine del periodo di follow-up.

Analisi statistica

Le variabili di natura continua sono state espresse come media e deviazione standard (ds). Per confrontare i valori medi delle variabili quantitative è stata utilizzata l'analisi della varianza ad una via (ANOVA). Il test statistico χ^2 di Pearson è stato utilizzato per analizzare l'associazione tra variabili categoriche [20].

È stata, inoltre, utilizzata la regressione logistica multivariata per identificare i fattori associati alla presenza di farmaci gastroprotettori (variabile dipendente) correggendo per i potenziali fattori confondenti [21].

Le variabili indipendenti considerate per l'analisi sono state:

- caratteristiche demografiche del paziente;
- misure cliniche (presenza/assenza di trattamenti farmacologici concomitanti come farmaci antidiabetici, anti-ipertensivi, cardiovascolari, ipolipemizzanti);
- fattori di rischio gastrointestinali (presenza/assenza di età maggiore di 65 anni, presenza/assenza di precedenti ricoveri per motivi gastrointestinali, presenza/assenza di trattamento anti-aggregante, presenza/assenza di corticosteroidi);
- tipo di terapia (pluriterapia, solo FANS, solo COXIB);
- giorni di trattamento.

Sono stati considerati significativi i p-value inferiori a 0,05. Tutte le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software statistico SPSS [22].

RISULTATI

Sono stati arruolati nello studio 1.002 pazienti con diagnosi di OA trattati con FANS, 784 dei quali (pari al 78,2%) provenienti dalla ASL di Caserta e 218 (pari al 21,8%) provenienti dalla ASL di Torino. Il campione in studio era composto da 774 (pari al 77,2%) femmine con età media di $72,3 \pm 8,0$ anni e da 228 (pari al 22,8%) maschi con età media di $71,2 \pm 8,0$ anni.

Dei pazienti in studio, 542 (54,1%) erano in monoterapia mentre 460 (45,9%) risultavano in pluriterapia. Nel gruppo in monoterapia, 438 pazienti (80,8%) erano esposti al trattamento convenzionale con FANS e 104 (19,2%) al trattamento con COXIB (Tabella I). Nel gruppo di soggetti in pluriterapia, 237 pazienti (51,5%) che all'arruolamento risultavano esposti al trattamento con FANS convenzionali avevano assunto anche COXIB durante l'intero periodo di follow-up. Complementariamente, 223 pazienti (48,5%) che all'arruolamento risultavano espo-

		Soggetti (N)	Soggetti (%)
Monoterapia	solo FANS convenzionali	438	43,7
	solo COXIB	104	10,4
Pluriterapia	dai FANS convenzionali ai COXIB	237	23,6
	dai COXIB ai FANS convenzionali	223	22,3
	TOTALE	1.002	100,0

Tabella I

Mono e pluriterapia degli anti-infiammatori

sti al trattamento con COXIB avevano assunto anche FANS convenzionali nel corso dell'intero periodo di follow-up (Tabella I).

In Tabella II sono riportate le caratteristiche cliniche e demografiche delle coorti di pazienti esposti al trattamento con FANS convenzionali, con COXIB e in pluriterapia. Al *baseline*, non

si sono evidenziate differenze significative nei tre gruppi in studio per quanto riguarda l'età, il sesso, i fattori di rischio e i trattamenti concomitanti con farmaci antidiabetici, cardiovascolari e ipolipemizzanti. Tuttavia, la proporzione di pazienti in trattamento anti-ipertensivo è risultata statisticamente differente nei tre gruppi in

	FANS convenzionali (N = 438)	COXIB (N = 104)	Pluriterapia (N = 460)
Età* (media ± ds)	72,3 ± 8,4	73,9 ± 8,5	71,9 ± 7,5
Sesso* (% maschi)	25,8	22,1	20,0
Farmaci antidiabetici*	16,2	16,3	13,5
Farmaci anti-ipertensivi §	75,3	64,4	76,7
Farmaci cardiovascolari*	23,1	22,1	23,0
Farmaci ipolipemizzanti*	16,0	18,3	22,0
Fattori di rischio (%)			
età ≥ 65 anni*	86,8	89,4	88,5
età ≥ 75 anni*	40,6	45,2	37,6
precedenti eventi GI*	0,5	1,0	0,7
farmaci anticoagulanti*	47,3	44,2	51,3
farmaci corticosteroidi*	11,9	6,7	14,3

Tabella II

Caratteristiche demografiche e cliniche dei soggetti in mono e pluriterapia

Per tutte le variabili in tabella è stato utilizzato il test χ^2 a due code, ad eccezione della variabile età, per la quale è stata utilizzata l'ANOVA ad una via

§ p < 0,05; * p = NS

	Tempo medio di follow-up* (anni ± ds)	Numero medio di cicli per anno* (cicli ± ds)	Tempo medio per ciclo* (giorni ± ds)
FANS convenzionali	1,5 ± 0,6	2,7 ± 1,8	31 ± 27
COXIB	1,2 ± 0,6	2,0 ± 1,2	42 ± 25
Pluriterapia	1,6 ± 0,6	3,3 ± 1,6	45 ± 27
TOTALE	1,5 ± 0,6	2,9 ± 1,7	38 ± 27

Tabella III

Cicli di trattamento nella terapia con FANS

* ANOVA ad una via: p < 0,001

		Soggetti trattati con gastroprotettori (N)	Soggetti trattati con FANS (N)	Soggetti trattati con gastroprotettori (%)
Monoterapia*	solo FANS convenzionali	162	438	37,0
	solo COXIB	37	104	35,6
Pluriterapia*	dai FANS convenzionali ai COXIB	115	237	48,5
	dai COXIB ai FANS convenzionali	98	223	43,9
	TOTALE	412	1.002	41,1

Tabella IV

Farmacoutilizzazione dei gastroprotettori in soggetti esposti al trattamento con farmaci anti-infiammatori

* Test χ^2 a due code: il confronto tra le distribuzioni è risultato statisticamente non significativo

		Utilizzo di gastroprotettori alla data di arruolamento N (%)	Utilizzo di gastroprotettori durante il follow-up N (%)
Monoterapia	solo FANS convenzionali (N = 438)	78 (17,8%)	162 (37%)
	solo COXIB (N = 104)	25 (24%)	37 (35,6%)
Pluriterapia	dai FANS convenzionali ai COXIB (N = 237)	47 (19,8%)	115 (48,5%)
	dai COXIB ai FANS convenzionali (N = 223)	54 (24,2%)	98 (43,9%)
TOTALE		204 (20,4%)	412 (41,1%)

Tabella V

Farmacoutilizzazione dei gastroprotettori alla data di arruolamento e per tutto il periodo di follow-up

studio. Nessun paziente è stato esposto a farmaci per la cura dell'artrite reumatoide.

Il tempo medio di follow-up nelle coorti di pazienti esposti a FANS convenzionali, COXIB e in pluriterapia è stato rispettivamente di 1,5 anni, 1,2 anni e 1,6 anni (Tabella III). Il numero medio di cicli di trattamento per paziente è stato rispettivamente pari a 2,7 cicli, 2,0 e 3,3 cicli per anno; la durata media di un ciclo di trattamento è risultata, rispettivamente, pari a 31, 42 e 45 giorni.

Nella coorte di pazienti in monoterapia, il 37% (162 su 438 soggetti) dei trattati con FANS convenzionali e il 35,6% dei trattati con COXIB (37 su 104 soggetti), era anche in trattamento con gastroprotettori. L'analisi dei dati non ha evidenziato differenze significative tra la proporzione di pazienti trattati con gastroprotettori nei due gruppi (Tabella IV).

Nel gruppo in pluriterapia, il 48,5% (115 su 237 soggetti) dei pazienti inizialmente esposti al trattamento con FANS convenzionali che avevano successivamente sostituito la terapia con COXIB, risultava trattato con gastroprotettori. Nello stesso gruppo, il 43,9% (98 su 223 soggetti) dei pazienti inizialmente esposti al trattamento con COXIB che avevano successivamente sostituito la terapia con FANS convenzionali, risultava trattato con gastroprotettori. Anche nella coorte di pazienti in pluriterapia, non sono emerse differenze significative, in termini di utilizzo di gastroprotettori, in relazione all'anti-infiammatorio di prima scelta (Tabella IV).

Come mostrato in Tabella V, sia per la monoterapia che per la pluriterapia, l'esposizione ai gastroprotettori è andata aumentando dalla data di arruolamento (17,8% nei trattati con FANS convenzionali, 24% nei trattati con COXIB, 22% nei pazienti in pluriterapia) fino alla fine del periodo di follow-up (37% nei trattati con FANS convenzionali, 35,6% nei trattati con COXIB e 46,3% nei pazienti in pluriterapia).

Si è verificato un analogo incremento della gastroprotezione anche tra i pazienti a più alto rischio di eventi GI (soggetti trattati con FANS convenzionali che presentavano almeno uno tra i seguenti fattori di rischio GI: età ≥ 75 anni, precedenti ospedalizzazioni per eventi GI, utilizzo di anticoagulanti o corticosteroidi). Infatti, i pazienti esposti a farmaci gastroprotettori alla data di arruolamento sono risultati pari al 19,4%, mentre quelli esposti alla fine del periodo di follow-up pari al 40,8% (Tabella VI).

In Tabella VII sono presentati i risultati dell'analisi multivariata (modello di regressione logistica) e i principali predittori del trattamento GI. Il modello ha identificato tre predittori statisticamente significativi: presenza di precedenti ricoveri per motivi GI ($p < 0,05$), utilizzo di farmaci anticoagulanti ($p < 0,01$) e di corticosteroidi ($p < 0,001$).

Il tipo di terapia anti-infiammatoria è risultato statisticamente non significativo.

Infine, tanto più lunga è la durata del trattamento con anti-infiammatori tanto più è elevata la probabilità di riscontrare la presenza di gastroprotettori ($p < 0,001$).

	Alla data di arruolamento	Durante il follow-up
Pazienti gastroprotetti - N (%)	61 (19,4%)	128 (40,8%)
Pazienti non gastroprotetti - N (%)	253 (80,6%)	186 (59,2%)
TOTALE	314 (100,0%)	314 (100,0%)

Tabella VI

Gastroprotezione: all'inizio del trattamento* e nell'intero periodo di osservazione** (Nota 1, AIFA 2004)

* Valutato in un intervallo di ± 30 giorni** Secondo la nota AIFA in vigore nel periodo in cui abbiamo effettuato l'analisi, sono stati considerati i pazienti in trattamento esclusivamente con FANS, con almeno un fattore di rischio gastrointestinale tra età ≥ 75 anni, pregressi ricoveri gastrointestinali, prescrizioni di anticoagulanti o di corticosteroidi (N = 314)

	Rischio Relativo (IC 95%)	p-value
Sesso (maschio)	1,350 (0,973-1,872)	non significativo
Farmaci antidiabetici (presenza)	1,196 (0,816-1,752)	non significativo
Farmaci anti-ipertensivi (presenza)	0,885 (0,639-1,226)	non significativo
Farmaci cardiovascolari (presenza)	0,819 (0,587-1,142)	non significativo
Farmaci ipolipemizzanti (presenza)	0,744 (0,528-1,048)	non significativo
Età ≥ 65 anni (presenza)	0,907 (0,592-1,388)	non significativo
Precedenti eventi GI (presenza)	0,101 (0,011-0,890)	< 0,05
Farmaci anticoagulanti (presenza)	0,634 (0,474-0,847)	< 0,01
Farmaci corticosteroidi (presenza)	0,353 (0,233-0,534)	< 0,001
Tipo di terapia (pluriterapia)		p-value globale: non significativo
solo FANS convenzionali	0,939 (0,698-1,263)	non significativo
solo COXIB	0,943 (0,589-1,507)	non significativo
Giorni di trattamento	1,003 (1,002-1,004)	< 0,001

Tabella VII

Regressione logistica: predittori di gastroprotezione

Nella prima colonna, tra parentesi, è indicata la categoria di riferimento (modalità della variabile associata a un rischio relativo unitario)

DISCUSSIONE

L'analisi dell'utilizzo di farmaci anti-infiammatori nei pazienti con osteoartrosi ha evidenziato che la maggioranza dei soggetti è esposta a trattamento con FANS convenzionali (43,7%), che una percentuale ridotta è esposta a trattamento con COXIB (10,4%) e che una percentuale inaspettatamente rilevante manifesta una terapia di sostituzione tra le due soluzioni terapeutiche (45,9%). In particolare, il 23,6% sostituisce il FANS convenzionale con il COXIB, mentre il 22,3% sostituisce il COXIB con il FANS convenzionale.

L'analisi delle caratteristiche demografiche e cliniche dei soggetti esposti alle diverse soluzioni terapeutiche non ha evidenziato differenze significative, sottolineando come la scelta di utilizzo di FANS convenzionali o COXIB non sia giustificabile dalle caratteristiche del paziente.

In relazione alle modalità terapeutiche, l'analisi dei cicli di trattamento ha evidenziato che i soggetti trattati con FANS convenzionali presentano, rispetto ai pazienti esposti a trattamento con COXIB, un maggior numero di cicli per anno (2,7 vs 2,0 cicli) e di minore durata (31 vs 42 giorni). I soggetti in terapia multipla, rispetto ai pazienti in terapia singola, presentano un numero di cicli per anno ancora superiore (3,3 cicli) e di maggiore durata (45 giorni).

L'analisi dell'utilizzo di farmaci gastroprotettori nei pazienti con osteoartrosi in trattamento con anti-infiammatori ha evidenziato che

non ci sono differenze significative tra i pazienti trattati con FANS convenzionali e COXIB (37% versus 35,6%). In altre parole, la gastroprotezione è sovrapponibile nei soggetti esposti a FANS convenzionali e COXIB, non presentando una diversa percentuale di utilizzo.

Tali risultati appaiono incoerenti rispetto alle indicazioni terapeutiche sia negli esposti a FANS convenzionali, dove la percentuale di pazienti gastroprotetti sarebbe dovuta essere superiore, sia nei pazienti esposti a COXIB, dove la percentuale di pazienti gastroprotetti sarebbe dovuta essere inferiore.

Nel caso dei pazienti esposti a FANS convenzionali, le note di letteratura e ministeriali, rispettivamente, consigliano e permettono la rimborsabilità nei pazienti ad alto rischio di eventi gastrointestinali. Nel presente studio, tale indicazione non trova applicazione in pratica clinica, dove le evidenze dimostrano che i soggetti appartenenti a questa categoria presentano bassi livelli di gastroprotezione sia all'inizio sia durante il periodo di osservazione (rispettivamente, il 19,4% e il 40,8% dei pazienti trattati con FANS convenzionali con almeno un fattore di rischio gastrointestinale).

Nel caso dei pazienti esposti a COXIB, le evidenze scientifiche [15-18] hanno dimostrato la minore gastrolesività di tale terapia rispetto ai FANS convenzionali, suggerendo un minore utilizzo di farmaci gastroprotettori in quanto non necessari. Nello studio, al contrario, l'utilizzo di farmaci gastroprotettori nei pazienti esposti a

COXIB è sovrapponibile a quello osservato nei pazienti esposti a FANS convenzionali.

Come ulteriore aspetto, la gastroprotezione all'inizio del periodo di osservazione è sovrapponibile nei soggetti trattati con FANS convenzionali e con COXIB quando, invece, le indicazioni si esprimono diversamente.

In conclusione, l'analisi dell'utilizzo dei farmaci anti-infiammatori nei pazienti con osteoartrosi ha mostrato che, contrariamente alle indicazioni terapeutiche di buona pratica clinica, i FANS convenzionali e i COXIB sono utilizzati indifferenziatamente in relazione sia alle caratteristiche dei pazienti sia alla gastroprotezione.

In relazione a questo secondo risultato, lo studio ha mostrato due particolari evidenze.

Primo, l'appropriatezza prescrittiva nell'utilizzo di farmaci gastroprotettori va migliorata

promuovendo una riallocazione delle prescrizioni dalle aree di sovrautilizzo (soggetti a basso rischio gastrointestinale o esposti a COXIB) verso quelle di sottoutilizzo (soggetti esposti a FANS convenzionali ad alto rischio gastrointestinale).

Secondo, l'utilizzo di farmaci gastroprotettori nei soggetti esposti a COXIB va ridotto in applicazione di un principio di razionalità economica che indica il COXIB come un agente che, rispetto ai FANS convenzionali, giustifica il proprio maggior prezzo a fronte di una minore gastrolesività e, di conseguenza, di una minore spesa necessaria per la gastroprotezione.

RINGRAZIAMENTI

Lo studio è stato supportato da Pfizer Italia Srl

Autore per la corrispondenza

Mirko Di Martino
Dipartimento di Statistica
"P. Fortunati",
Università di Bologna,
Via delle Belle Arti, 41
40126 Bologna
dimartino@stat.unibo.it

BIBLIOGRAFIA

1. Olshansky SJ, Cassel CK. Implications of the accrual of chronic nonfatal conditions in very elderly persons. In Hamerman D (ed). Osteoarthritis. Public health implications for an aging population. Baltimore and London: John Hopkins University Press, 1997: 15-22
2. Hochberg MC, Kasper J, Williamson J, Skinner A, Fried LP. The contribution of osteoarthritis to disability: preliminary data from the Women's Health and Aging Study. *J Rheumatol Suppl* 1995; 43: 16-8
3. Yelin EH. Musculoskeletal conditions and employment. *Arthritis Care Res* 1995; 8: 311-7
4. Pincus T, Mitchell JM, Burkhauser RV. Substantial work disability and earnings losses in individuals less than age 65 with osteoarthritis: comparison with rheumatoid arthritis. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 449-57
5. Marsico A. Malattie reumatiche: impatto nel mondo del lavoro del 2000. Atti del III Congresso Nazionale del Collegio dei Reumatologi Ospedalieri – Terme di Telese (BN) 9-11 dicembre 1999; 73-8
6. Ciocci A. L'assistenza reumatologica alle soglie del terzo millennio – Introduzione. *Riv It Biol Med* 1998; 18 (suppl 2): 15-6
7. Leardini G. Dimensioni e costi degli effetti indesiderati FANS-indotti nel paziente affetto da artrosi in Italia. *Reumatismo* 2000; 52: 223-33
8. Istituto Nazionale di Statistica. Le condizioni di salute degli italiani. Anno 1999. Roma: ISTAT, 2000
9. Badley EM, Crotty M. An international comparison in the estimated effect of the aging of the population on the major cause of disablement, musculoskeletal disorders. *J Rheumatol* 1995; 22: 1934-40
10. Langman MJ. Epidemiologic evidence on the association between peptic ulceration and anti-inflammatory drug use. *Gastroenterology* 1989; 96: 640-6
11. Langman MJ, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RF, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075-8
12. Langman M, Kahler KH, Kong SX, Finch E, Bentkover J. Use of gastroprotective agents and other healthcare resources among patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United Kingdom (abstract). 14th EULAR Congress. Glasgow, Scotland, June 6-11, 1999. *Ann Rheum Dis* 1999; 58(suppl.1): 202
13. Lanás A. Impacto económico de los efectos secundarios gastrointestinales asociados a antiinflamatorios no esteroideos en el Servicio Nacional de Salud. *Med Clin (Barc)* 2000; 114(suppl 3): 46-53

14. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1163-9
15. Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H, et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology* 1999; 117: 776-83
16. Simon LS, Lanza FL, Lipsky PE, Hubbard RC, Talwalker S, Schwartz BD, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1921-8
17. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1247-55
18. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8
19. Birnbaum HG, Cremieux PY, Greenberg PE et al. Using healthcare claims data for outcome research and pharmaco-economic analyses. *Pharmacoeconomics* 1999; 16: 1-8
20. Armitage P, Betty G. *Statistica Medica*. Milano: Mc Graw-Hill, 1996
21. Hosmer D, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New York: J Wiley & Sons, 1989
22. SPSS Inc. per Windows, versione 14.0, Chicago, IL, 1999