



Studi dal territorio

NUOVI ANTINFIAMMATORI
IN MEDICINA GENERALE

Giuseppe Traversa¹, Clara Bianchi¹,
Francesca Pisetzky¹
e Mariangela Rossi²

¹Laboratorio di Epidemiologia
e Biostatistica, ISS

²Assessorato alla Sanità,
Regione Umbria

Nell'estate del 2000 sono stati introdotti in commercio in Italia i nuovi farmaci antinfiammatori, celecoxib e rofecoxib (di seguito COXIB), che agiscono tramite un'inibizione selettiva della ciclo-ossigenasi-2. Come gli altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), i COXIB sono prescrivibili dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), ma il costo medio per giornata di terapia a essi associato è quasi doppio rispetto a quello dei vecchi antinfiammatori (1,4 vs 0,8 Euro).

Nelle sperimentazioni cliniche questi farmaci hanno mostrato una minore gastrolesività rispetto ai FANS tradizionali (1, 2). In particolare, i vantaggi attesi dall'uso dei COXIB riguardano i pazienti che necessitano di una terapia a dosaggi elevati, e per periodi prolungati, di FANS tradizionali (la durata mediana di terapia nei due studi citati è stata di 6-9 mesi). È stata inoltre prefigurata, come conseguenza della minore gastrolesività, una diminuzione del livello di co-prescrizione di farmaci gastroprotettivi, in particolare tra gli utilizzatori cronici.

L'obiettivo del presente studio è la descrizione delle caratteristiche d'uso dei COXIB in Umbria nei primi 12 mesi di commercializzazione. Nello specifico, l'analisi è focalizzata sugli utilizzatori incidenti di COXIB e di FANS tradizionali, con l'obiettivo di confrontare, tra i due

gruppi, l'uso concomitante di gastroprotettivi, la durata d'uso e l'eventuale spostamento da una categoria di FANS all'altra per i soggetti in terapia continuativa.

Dal sistema di monitoraggio regionale dell'Umbria (circa 835 000 assistibili) sono state selezionate le prescrizioni di FANS e di gastroprotettivi erogate tra gennaio 2000 e giugno 2001, e sono stati caratterizzati gli utilizzatori. Gli "utilizzatori incidenti" sono i soggetti con prima prescrizione di FANS (tradizionali o COXIB) successiva a luglio 2000 (e quindi con almeno 6 mesi senza prescrizione di antinfiammatori). Ogni individuo è entrato nello studio come utilizzatore di FANS tradizionale o COXIB in base alla prima prescrizione ricevuta nei 12 mesi.

La prescrizione di gastroprotettivi è stata definita "concomitante" quando FANS e gastroprotettivo sono stati ritirati nella stessa giornata.

Per l'analisi delle prescrizioni successive a quella incidente è stato utilizzato come riferimento un "periodo d'uso corrente", stimato come somma delle DDD (dose definita *die*, cioè la dose necessaria a coprire una giornata di terapia nell'adulto per ciascuna sostanza) associata a ciascuna confezione, al quale si somma un periodo standard di 14 giorni. Affinché fosse

disponibile per tutti gli utilizzatori incidenti un periodo di osservazione di almeno 1 mese di follow up, in questa fase dell'analisi sono stati inclusi solo gli utilizzatori con prescrizione incidente nel periodo luglio 2000-maggio 2001.

Età, sesso e storia prescrittiva precedente di gastroprotettivi (usata come tracciante di un profilo di maggiore rischio di lesioni gastro-duodenali) sono stati considerati come potenziali confondenti.

In Italia, sul complesso degli antinfiammatori, i COXIB rappresentano il 26% delle dosi e poco meno del 40% della spesa (Tabella 1). Una stima della prevalenza può essere fornita identificando gli utilizzatori in una popolazione generale di una regione. In Umbria, su 835 000 abitanti, oltre 200 000 hanno ricevuto una o più prescrizioni di antinfiammatori in un anno (41 833 di COXIB e 187 377 di FANS tradizionali). Gli utilizzatori incidenti (127 217) rappresentano il 15,3% della popolazione (2,7% per COXIB e 12,6% per gli altri FANS). Gli utilizzatori incidenti di COXIB risultano più anziani rispetto a quelli di FANS; tra di essi, inoltre, si nota una maggior prevalenza di donne e di soggetti con uso pregresso di gastroprotettivi (nei 6 mesi precedenti) (Tabella 2).

Tabella 1 - Caratteristiche degli utilizzatori di FANS tradizionali e COXIB

	COXIB	FANS tradizionali
Prescrizioni in Italia tra luglio 2000 e giugno 2001 (SSN)		
DDD ^a /1 000 abitanti <i>die</i>	8,6 (26,1) ^b	24,5 (73,9) ^b
Spesa (milioni di Euro)	3,8 (39,4) ^c	5,9 (60,6) ^c
Prescrizioni in Umbria tra luglio 2000 e giugno 2001 (SSN)		
DDD ^a /1 000 abitanti <i>die</i>	6,7	19,1
Utilizzatori	41 833	187 377

(a) DDD: dose definita *die*

(b) Percentuale sul totale delle prescrizioni

(c) Percentuale sul totale della spesa

Tabella 2 - Caratteristiche degli utilizzatori incidenti per tipo di FANS prescritto (Servizio Sanitario Nazionale, Umbria)

	COXIB	FANS tradizionali
Utilizzatori incidenti	22 348	104 869
Utilizzatori incidenti/100 abitanti	2,7	12,6
Età mediana	68	64
Rapporto uomini/donne	0,5	0,7
Utilizzatori incidenti con prescrizioni di GP ^a nei 6 mesi precedenti (%)	19,8	15,3
Utilizzatori incidenti con prescrizioni concomitanti di GP ^a (%)	5,0	5,8
Odds Ratio ^b (IC 95%) di prescrizione concomitante di GP ^a	0,75 (0,7-0,8)	1
Nuova prescrizione di FANS nel periodo corrente (%)	9,2	10,9
Conferma della stessa categoria di FANS (%)	50,2	90,2

(a) Farmaci gastroprotettivi

(b) Aggiustato per età, sesso e uso precedente di gastroprotettivi

La quota di prescrizioni concomitanti di gastroprotettivi è pari al 5,0% per i COXIB e al 5,8% per i FANS tradizionali. Dopo aggiustamento per i fattori confondenti, gli utilizzatori incidenti di COXIB mostrano una probabilità di ricevere una prescrizione concomitante di gastroprotettivi inferiore, del 25% rispetto a quella associata all'uso di altri FANS (OR 0,75; IC95% 0,7-0,8). Tuttavia, limitandosi a considerare solo i gastroprotettivi con dimostrata efficacia contro il danno da FANS (inibitori della pompa acida, prostaglandine e anti-H₂), la differenza nella probabilità di coprescrizione con COXIB e con FANS tradizionali (2,9% vs 2,5%) si annulla (sempre tenendo conto dei fattori di confondimento).

Solo il 10% circa degli utilizzatori incidenti riceve una nuova prescrizione di FANS durante il periodo corrente (10,9% per FANS tradizionali e 9,2% per COXIB). Tra gli utilizzatori di FANS tradizionali che continuano la terapia, il 90,2% conferma lo stesso tipo di farmaco, mentre la scelta viene confermata solo nel 50% degli utilizzatori di COXIB.

L'introduzione dei COXIB ha comportato un notevole aumento della spesa per il SSN, e nel primo anno di prescrivibilità i COXIB hanno rappresentato il 39% della spesa totale per FANS. In Umbria, dove il livello d'uso di antinfiammatori non si discosta molto da quello medio nazionale, si osserva che il profilo d'uso non risulta sostanzialmente diverso per FANS tradizionali e COXIB. In entrambi i casi l'uso è prevalentemente acuto e si nota solo una lieve

differenza nella quota d'uso concomitante del complesso dei gastroprotettivi. L'evidenza di una scarsa propensione alla conferma del farmaco per gli utilizzatori di COXIB con terapia continuativa (50% vs 90% per i FANS tradizionali) può rappresentare un indizio, da approfondire in indagini *ad hoc*, di una minore efficacia di queste sostanze quando utilizzate nella pratica corrente di medicina generale.

Se il maggiore costo per giornata di terapia dei COXIB è stato giustificato da una maggiore sicurezza fra gli utilizzatori cronici e da un potenziale risparmio nell'uso concomitante di gastroprotettivi, le modalità di utilizzo osservate in Italia non giustificano una differenza di prezzo fra COXIB e FANS tradizionali.

Il commento Nicola Magrini

CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia della Assistenza Sanitaria, Modena

Il lavoro di Traversa rappresenta un raffinato esempio di studio che valuta le modalità e l'appropriatezza d'uso dei nuovi antinfiammatori non steroidei inibitori selettivi delle cicloossigenasi-2 (COXIB) e sviluppa una interessante ipotesi di ricerca sulla loro reale efficacia clinica.

I risultati dello studio sono molto interessanti e in qualche modo inattesi, anche se sono stati confermati utilizzando il database delle prescrizioni della provincia di Modena. La prescrizione di gastroprotettori è risultata analoga tra FANS tradizionali e COXIB, nonostante tale utilizzo non rientri tra le indi-

cazioni approvate dei COXIB e sia in contraddizione con l'ipotesi fatta per la definizione del prezzo di questi farmaci, calcolata sulla base del potenziale risparmio derivante dal minore utilizzo di farmaci gastroprotettori rispetto ai FANS tradizionali. Un aspetto che richiederebbe ulteriori analisi è se i pazienti trattati con COXIB siano individui a maggior rischio di patologia gastrica e pertanto non candidabili alla terapia con FANS tradizionale, gastroprotetti in via prudenziale. Questa ulteriore analisi dovrebbe valutare se i pazienti cui è stato prescritto un COXIB hanno una maggiore prevalenza di patologia gastrica o di prescrizione di farmaci antiulcera negli anni precedenti (dato che lo studio controlla solo per gli ultimi 6 mesi per l'uso di farmaci gastroprotettori) rispetto agli utilizzatori di FANS.

Un dato ulteriore che emerge dallo studio è l'uso prevalentemente in acuto dei FANS e dei COXIB in Italia rispetto agli Stati Uniti (dove l'uso è prevalentemente cronico). Lo studio di Traversa mostra come il 90% dei soggetti che ha ricevuto un FANS conferma in una seconda prescrizione il FANS, mentre solo nel 50% dei casi di prescrizione di COXIB se ne ha una conferma. Questa maggiore tendenza a cambiare analgesico (il dolore rappresenta la principale indicazione d'uso) potrebbe essere una non ottimale risposta dei COXIB rispetto ai FANS tradizionali: questa ipotesi potrebbe essere verificata in un formale studio randomizzato effettuato nel setting della medicina generale.

Si consiglia infine la lettura dell'analisi completa (come da protocollo) degli studi VIGOR (3) e CLASS (4) recentemente effettuata dalla Food and Drug Administration (FDA) che ha evidenziato una minore differenza tra FANS e COXIB come gastrolesività nello studio CLASS (dopo 13 mesi di trattamento rispetto ai 6 dello studio pubblicato) e una maggiore incidenza di infarti nello studio VIGOR nei pazienti trattati con rofecoxib. Può infine essere interessante la lettura dei "warning" molto severi sull'informazione o pubblicità fuorviante delle ditte produttrici su questi farmaci (5, 6), anche come stimolo per le autorità sanitarie del nostro Paese.

Riferimenti bibliografici

1. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8.
2. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. *JAMA* 2000; 284:1247-55.
3. FDA. Vioxx (rofecoxib): www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2_03_med.doc
4. FDA. Celebrex (celecoxib): www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1.htm
5. Warning Rofecoxib: www.fda.gov/foi/warning_letters/g1751d.pdf
6. Warning Celecoxib: www.fda.gov/foi/warning_letters/m5097n.pdf

PREVALENZA DI CESAREI E TIPO DI STRUTTURA DI PARTO IN CAMPANIA

**Roberta Arsieri¹,
Vincenzo Formisano¹,
Aniello Pugliese²,
Maurizio Saporito² e Maria Triassi¹**

¹Dipartimento di Scienze Mediche e Preventive, Sezione di Igiene e Medicina Preventiva,

Università degli Studi Federico II, Napoli

²Azienda Ospedaliera "A. Cardarelli", Napoli

Negli ultimi dieci anni la frequenza del parto cesareo (TC) è cresciuta costantemente in Italia. L'incremento è stato particolarmente rilevante nella Campania, che dal 1996 è al primo posto tra le regioni italiane per frequenza del TC, ed è passata da una percentuale del 36,3% nel 1996 al 51,4% del 2000

(1). Nel periodo 1996-99 l'incremento è stato costante sia nelle strutture pubbliche che in quelle private convenzionate, con una frequenza di cesarei 1,3 volte maggiore nelle seconde (2). Nello stesso periodo le caratteristiche della popolazione neonatale e materna e gli esiti perinatali non mostrano variazioni altrettanto ampie.

Il presente contributo si propone di valutare se ci sono differenze nella frequenza del TC tra strutture perinatali di livello diverso e se l'eventuale variabilità è riferibile a differenti caratteristiche della popolazione assistita.

Questo studio è stato effettuato nell'ambito dell'attività di sorveglianza sulla natalità nella Campania, mediante i Certificati di Assistenza al Parto (CedAP). Sono stati elaborati i dati relativi ai 27 punti nascita che hanno trasmesso almeno il 65% delle schede dei nati nel 2000. Queste strutture hanno trasmesso i dati relativi a 17 799 nati, mentre non sono pervenuti i CedAP di 7 236 nati, pari al 29% del totale dei nati nel 2000. Il confronto dei dati del campione considerato con gli ultimi dati ISTAT (3) disponibili per la Campania (1997) non ha mostrato significative differenze relativamente al rapporto maschi/femmine, alla vitalità, al peso, all'età gestazionale e alla parità, per cui la distribuzione delle schede mancanti può essere ritenuta casuale.

Le strutture sono state suddivise in due gruppi in base alla disponibilità o meno di posti letto per le cure intensive neonatali. Questo dato, in assenza di criteri di accreditamento stabiliti dall'Assessorato Regionale alla Sanità, ha permesso di distinguere le strutture di 3° livello da quelle di 1° e 2° livello.

Nei due gruppi di strutture sono state calcolate le variazioni della frequenza del TC in relazione ad alcune caratteristiche neonatali e materne con i relativi intervalli di confidenza (IC) al 95%.

Nella Tabella sono elencati i dati relativi a 4 punti nascita di 3° livello e 23 punti nascita di 1° e 2° livello, che includono 15 ospedali (6 con oltre 1 000 nati/anno, 6 con un numero di nati tra 500 e 999, 3 con meno di 500 nati/anno) e 12

case di cura convenzionate (2 con oltre 1 000 nati per anno, 8 con un numero di nati tra 500 e 999, 2 con meno di 500 nati). Le strutture di 3° livello comprendono 1 casa di cura convenzionata e 3 ospedali e ciascuna struttura assiste oltre 1 000 nati/anno.

Il TC è utilizzato per il 50% dei nati, con prevalenza maggiore tra le strutture di 1° e 2° livello (52,3%) rispetto a quelle di 3° livello (41,3%). I nati pretermine, di basso peso e i gemelli si concentrano, come d'altronde è atteso, nelle strutture di 3° livello e solo i nati con presentazione anomala sono assistiti in percentuale maggiore dalle strutture di 1° e 2° livello. La frequenza del TC per ciascuna di queste categorie di neonati è maggiore nelle strutture di 1° e 2° livello, salvo che per i pretermine, ma la differenza è significativa per i soli nati con presentazione anomala.

Nelle strutture di 3° livello si rileva anche una percentuale maggiore di madri di età superiore a 34 anni, mentre le nullipare si distribuiscono in eguale misura nei due tipi di struttura. In queste categorie di pazienti la scelta del cesareo è più frequente nelle strutture di 1° e 2° livello rispetto a quelle di 3° livello e la differenza è significativa.

In conclusione, la frequenza del TC tra strutture di livello diverso evidenzia una variabilità contraria a quella attesa, in base alla distribuzione delle caratteristiche neonatali e materne prese in esame. Poiché i primogeniti sono ugualmente distribuiti tra strutture di livello diverso, le differenze nella frequenza del TC non possono essere riferite a una maggiore incidenza di cesarei iterattivi. Inoltre, la maggiore concentrazione di nati con presentazione anomala nei centri di 1° e 2° livello spiega solo in minima parte l'eccesso di cesarei, per la ridotta frequenza di questa condizione fetale. Il TC è utilizzato meno frequentemente nelle strutture di 1° e 2° livello che nelle strutture di 3° livello per i neonati pretermine, per i quali sarebbe logico attendersi un uso più ampio del cesareo per la frequenza di patologie legate alla prematurità. La frequenza del TC è, invece, maggiore per le madri di età

Tabella - Tassi di parti cesarei per caratteristiche neonatali e materne e per livello della struttura di nascita (Campania 2000)

	Strutture di 3° livello				Strutture di 1°- 2° livello			
	Nati		Cesarei		Nati		Cesarei	
	n.	(%)	(%)	IC 95%	n.	(%)	(%)	IC 95%
Totale nati	3 742	(100)	41,3	39,6-42,8	14 057	(100)	52,3	51,5-53,2
Caratteristiche neonatali								
Età gestazionale < 37	434	(11,6)	65,7	(61,3-70,3)	673	(4,8)	61,7	(58,1-65,4)
Peso < 2500 g	449	(12)	69,0	(64,9-73,4)	709	(5)	70,2	(66,9-73,7)
Gemelli	96	(2,6)	80,2	(70,2-88,2)	229	(1,6)	81,2	(76,4-86,5)
Presentazione diversa dal vertice	123	(3,3)	79,7	(70,7-86,7)	659	(4,7)	92,6	(90,6-94,6)
Caratteristiche materne								
Età > 34 anni	722	(19,3)	49,7	(46,1-53,4)	2 262	(16,1)	60,4	(58,4-62,4)
Primogenito	1 504	(40,2)	40,2	(37,8-42,7)	5 666	(40,3)	53,5	(52,2-54,8)

superiore a 34 anni e per le primipare e la differenza ha in questo caso significatività statistica. La scelta del cesareo, tranne le emergenze, è stata attribuita anche ad altri fattori, quali la scelta della madre o le preferenze e le opinioni dei medici. Tra queste ultime la possibilità di programmare il TC rappresenta un indiscutibile vantaggio per il medico; ciò è confermato dalla distribuzione temporale dei cesarei, che si concentrano nelle mattine dei giorni feriali (1).

Al di fuori delle indicazioni di emergenza è dimostrato che il cesareo comporta un maggior rischio di morbilità e mortalità materna rispetto al parto vaginale (4). Lo studio evidenzia la necessità di indagare ulteriormente sui motivi non medici che contribuiscono a elevare la frequenza di cesarei nelle strutture che assistono una popolazione di gravide a minor rischio ostetrico e neonatale.

Il commento **Gianfranco Gori**

Unità Operativa Ostetricia Ginecologia, Azienda USL, Forlì

Fino alla fine degli anni '60 il tasso di cesarei in Italia era attestato intorno al 5%; dal 1970 è rapidamente aumentato, triplicandosi alla fine degli anni '70 e quintuplicandosi alla fine degli anni '80, con un costo umano ed economico non trascurabile. Il rischio di morte materna è infatti di 4-8 volte superiore rispetto al parto vaginale e la morbilità puerperale è 10-15 volte superiore. I maggiori rischi materni non sono però bilanciati da un miglioramento degli esiti perinatali.

I dati presentati da Arsieri ag-

giungono un elemento importante nell'analisi di questa preoccupante tendenza: un'inversione dei tassi rispetto all'atteso. Infatti, le strutture che dovrebbero prestare assistenza a gravidanze a basso rischio hanno tassi di cesarizzazione superiori a quelle che dovrebbero accogliere i casi più complessi. Pur con le cautele dovute alla scarsa completezza dei dati ricavati dai Certificati di Assistenza al Parto (CedAP), i risultati pongono importanti interrogativi sull'analisi di tale fenomeno.

Rispetto ai fattori "clinico/organizzativi" è possibile che il fenomeno derivi da una progressiva perdita di competenza clinica per i deficit nella preparazione degli specialisti, da una scarsa conoscenza dei processi fisiologici della gravidanza e del parto, dalla parcellizzazione dell'assistenza alla nascita in punti nascita che erogano poche centinaia di prestazioni/anno. Il basso numero di parti crea le condizioni per cesarei "preventivi" per non doversi trovare in condizioni di "vera emergenza ostetrica" a cui non sarebbe possibile rispondere o per mancanza di personale o di competenza clinica.

Una soluzione che potrebbe risolvere alcuni di questi problemi clinico/organizzativi potrebbe essere l'implementazione/creazione di network in cui i punti nascita lavorino in rete secondo un modello hub and spoke (centro e periferia), in cui esistano criteri espliciti di selezione delle pazienti per indirizzarle verso il punto nascita più appropriato per complessità di cure erogate e in cui esista un vincolo, per il centro, di diffusione delle competenze cliniche

verso i centri più periferici.

Un fattore "non clinico/organizzativo" che contribuisce al tasso elevato è che il cesareo viene considerato sempre più dalle partorienti e dai medici solo una modalità di nascita come un'altra e che quindi le pazienti e i medici sono inevitabilmente condizionati nella richiesta e nel suo ricorso dai giudizi, pregiudizi e valori connessi con il tema della riproduzione (5). Per contrastare questa situazione, le esperienze riportate in letteratura (6, 7) suggeriscono che tassi superiori di parti fisiologici sono associati a processi di implementazione di procedure fondate su prove di efficacia e al lavoro di gruppo, oltre che alle convinzioni intorno alla nascita (7).

Riferimenti bibliografici

1. Arsieri R, Pugliese A, Saporito M, et al. Rapporto sulla natalità in Campania - 2000. Napoli. 2001.
2. Pizzuti R, de Campora E, Lodato S. Not Ist Super Sanità 2001; 14(5) - Insetto BEN: i-iii.
3. ISTAT. Sistema sanitario e salute della popolazione indicatori regionali (Informazioni n. 16). 2000.
4. Hall MH, Bewley S. Lancet 1999; 354: 776.
5. www.saperidoc.it/ques_240.html
6. Basevi V, Cerrone L, Gori G. Epid Prev 1994; 18: 194-9.
7. Johanson R, Newburn M. BMJ 2002; 324: 892-5.

**Donato Greco,
Nancy Binkin, Paolo D'Argenio,
Paola De Castro, Carla Faralli**

Comitato editoriale BEN

Full English version is available at:
www.ben.iss.it
e-Mail: ben@iss.it