

# Inserto BEN

## Bollettino Epidemiologico Nazionale

### QUANTO SONO UTILIZZATI IN ITALIA I FARMACI BIOSIMILARI? UNO STUDIO RETROSPETTIVO SULL'USO DEGLI AGENTI STIMOLANTI L'ERITROPOIESI NEGLI ANNI 2009-13\*

Ylenia Ingrasciotta<sup>1</sup>, Rosa Gini<sup>2</sup> e Gianluca Trifirò<sup>1</sup> per la Rete italiana di ricerca sui biosimilari tramite banche dati sanitarie\*\*

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali, Università degli Studi di Messina; <sup>2</sup>Agenzia Regionale di Sanità della Toscana, Firenze

**SUMMARY** (*How much are biosimilars used in clinical practice? A retrospective Italian population-based study of erythropoiesis-stimulating agents in the years 2009-13*) - A retrospective drug utilization study, aiming to explore the prescription pattern of erythropoiesis-stimulating agents (ESA), has been conducted in four large Italian geographic areas, where different health policy interventions to promote biosimilar use in routine care were undertaken during the years 2009-13. Overall, 41,286 patients were naive users of ESA in the four centers during the study years. The age-adjusted prevalence of ESA use decreased slightly, while use of biosimilars, especially in naive patients, increased significantly but to different extents in these areas. Switching between different ESA during the first year of therapy was frequent (17.0%), much more toward reference products than toward biosimilars.

**Key words:** erythropoiesis-stimulating agents; biosimilars; pattern of use

trifirog@unime.it

#### Introduzione

Un farmaco biologico è un prodotto medicinale nel quale il principio attivo è una sostanza di origine biologica, vale a dire prodotta o estratta da microrganismi, organi e tessuti di origine animale o vegetale, da cellule o fluidi di origine umana o animale, oppure derivata dalla tecnologia ricombinante (1).

L'introduzione dei farmaci biologici nella pratica clinica ha fortemente rivoluzionato il trattamento di numerose patologie, soprattutto croniche e di natura immuno-oncologica, quali l'artrite reumatoide e alcuni tipi di cancro (2).

Al momento della scadenza del brevetto dei farmaci biologici, i corrispondenti biosimilari, ovvero farmaci simili a un farmaco biologico originale già autorizzato (prodotto di riferimento) in termini di qualità, caratteristiche biologiche, attività, efficacia e sicurezza (3), possono essere immessi nel mercato europeo, in seguito ad approvazione da parte della European Medicines Agency (EMA). I farmaci biosimilari sono disponibili sul mercato europeo dal 2006 e hanno un prezzo d'acquisto inferiore del 20-30% rispetto al prodotto di riferimento (4). L'epoetina alfa (uno degli agenti stimolanti l'eritropoiesi, erythropoiesis-stimulating agents - ESA) è uno dei farmaci biologici per i quali i biosimilari sono attualmente disponibili sul mercato italiano, oltre a somatropina, filgrastim, follitropina alfa, enoxaparina sodica, infliximab, insulina glargine, insulina lispro, etanercept e rituximab.

Alla classe degli ESA appartengono, oltre all'epoetina alfa (prodotto di riferimento e biosimilare), l'epoetina beta, l'epoetina teta, la darbepoetina alfa e la metossipoli(et)ilenglicole-epoetina beta. Tali farmaci sono principalmente indicati nel trattamento dell'anemia associata a insufficienza renale cronica o a chemioterapia in pazienti oncologici. Recentemente il consumo di biosimilari di ESA è cresciuto in misura differente nelle varie regioni italiane (in generale +20,3% dal 2015 al 2016) (5), anche e soprattutto in funzione delle diverse normative e dei diversi interventi di politica sanitaria adottati.

Nel 2009, la Campania è stata la prima regione in Italia a imporre l'uso dei biosimilari come trattamento di prima scelta nei pazienti *naive* (DC n. 15, 30 novembre 2009), seguita nel 2010 dalla Toscana (Decreto n. 592, 7 giugno 2010) e dal Veneto (Linee guida per l'impiego e l'acquisto dei farmaci biosimilari: parere espresso dalla Commissione Terapeutica del Pronto Soccorso Ospedaliero Regione Veneto, 11 novembre 2010) e infine dalla Sicilia nel 2014 (DA n. 540, 2 aprile 2014).

A oggi non sono disponibili dati sull'uso dei biosimilari degli ESA nella popolazione generale italiana. L'obiettivo di questo studio è la valutazione del pattern prescrittivo di ESA (biosimilari, prodotti di riferimento e farmaci ancora coperti da brevetto) negli anni 2009-13 in quattro aree geografiche italiane, dove sono stati adottati diversi interventi di politica sanitaria.

#### Materiali e metodi

È stato condotto uno studio osservazionale, retrospettivo, multicentrico di farmacoutilizzazione. I dati anonimizzati sono stati estratti dalle banche dati amministrative della regione Toscana e delle ASL di Caserta, Palermo e Treviso, e hanno incluso una popolazione di più di 6,5 milioni di soggetti negli anni 2009-13. Relativamente all'ASL di Palermo, i dati erano disponibili per il periodo 2011-13.

Ogni ASL ha raccolto i dati amministrativi inerenti le dispensazioni di ESA, le diagnosi registrate al momento della dimissione ospedaliera/pronto soccorso, le esenzioni per patologia.

(\*) Lo studio è stato svolto nell'ambito del Progetto "Assessment of short and long term risk-benefit profile of biologics through healthcare database network in Italy", finanziato dal Ministero della Salute ed è stato pubblicato sulla rivista *BioDrugs* (doi: 10.1007/s40259-015-0132-7) dove è possibile trovare ulteriori approfondimenti.

(\*\*) *Rete italiana di ricerca sui biosimilari tramite banche dati sanitarie*: Francesco Giorgianni, Jenny Bolcato, Roberta Pirolo, Alessandro Chinellato, Daniele Ugo Tari, Chiara Troncone, Andrea Fontana, Valentina Ientile, Domenico Santoro, Mariacarmela Santarpia, Armando Genazzani, Ilaria Uomo, Maurizio Pastorello, Walter Pollina Addario, Salvatore Scondotto, Pasquale Cananzi, Achille Patrizio Caputi. ▶

Sono stati identificati tutti i pazienti con almeno un anno di registrazione dei dati nelle banche dati e con almeno una dispensazione di un ESA durante il periodo in studio. Successivamente sono stati identificati gli utilizzatori *naive* di ESA, ovvero gli utilizzatori che, al momento della prima dispensazione dei farmaci nel periodo in studio (data indice, DI), non avevano ricevuto nessuna dispensazione di ESA nell'anno precedente. Gli utilizzatori *naive* sono stati caratterizzati in termini demografici e per indicazione d'uso; questa è stata dedotta dai piani terapeutici nelle aree dove il dato era disponibile e approssimata dai dati amministrativi nelle altre aree. Successivamente sono stati classificati come utilizzatori di *originator* (Eprex®, Globuren®, Neorecormon®, Aranesp®, Nespo®, Eporatio®, Mircera®) o di biosimilari dell'epoetina alfa (Binocrit®, Abseamed® e Retacrit®), considerando il tipo di ESA dispensato alla DI.

Sono state calcolate la prevalenza d'uso centro-specifica aggiustata per fasce d'età e la proporzione di utilizzatori di biosimilari sul totale di utilizzatori di ESA, stratificate per anno e per centro.

La prevalenza d'uso centro-specifica aggiustata per fasce d'età è stata calcolata tramite standardizzazione diretta.

La frequenza d'uso dei biosimilari di ESA è stata calcolata sul totale degli utilizzatori dei farmaci studio e stratificata nel tempo e per i differenti centri.

Sono state condotte analisi sullo *switch* tra i diversi ESA durante il primo anno di trattamento dopo la DI. È stato considerato solo il primo *switch* dopo la DI.

Gli utilizzatori di Globuren® (epoetina alfa) sono stati raggruppati insieme agli utilizzatori di Eprex®, in quanto tali prodotti risultano in co-marketing; allo stesso modo, gli utilizzatori di Nespo® sono stati raggruppati con gli utilizzatori di Aranesp®.

In entrambi gli studi, lo *switching pattern* è stato graficamente rappresentato utilizzando il software Cytoscape (6) e tutte le analisi statistiche sono state condotte utilizzando SAS per Windows, versione 9.2.

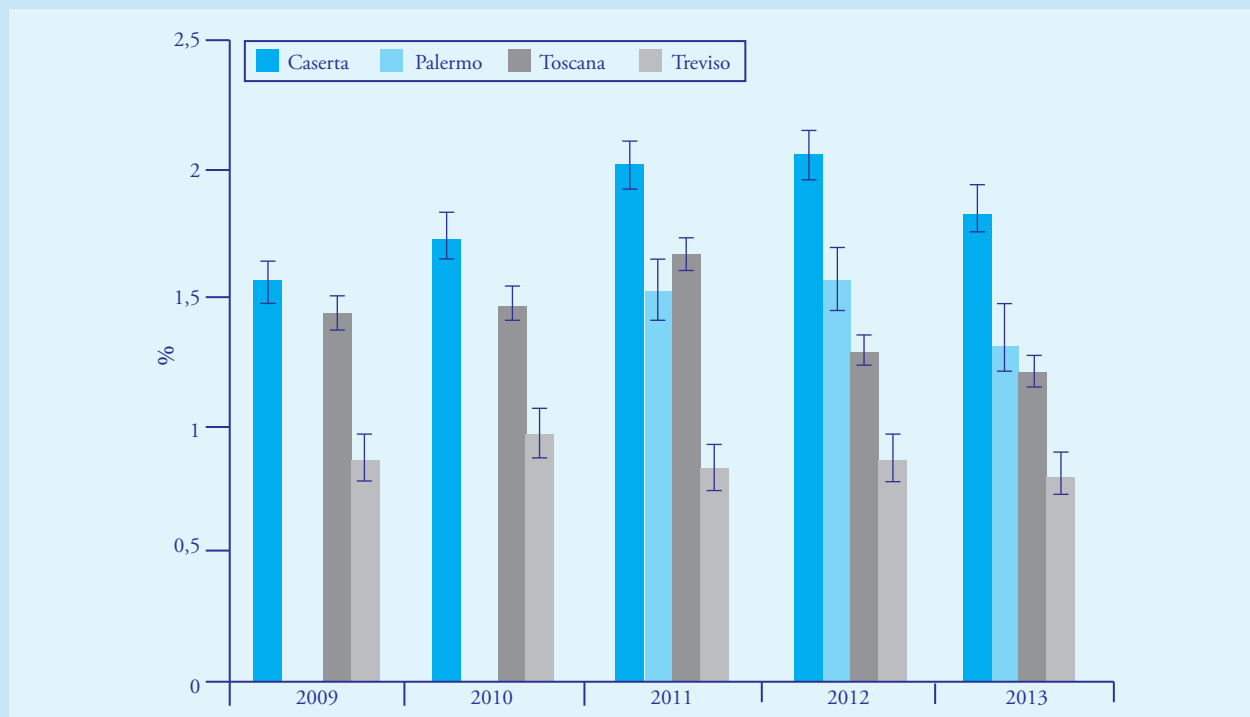
## Risultati

Durante il periodo in studio, su una popolazione complessiva di 6.571.697 soggetti (più del 10% dell'intera popolazione italiana), 49.491 (0,8%) soggetti hanno ricevuto almeno una prescrizione di ESA negli anni 2009-13. Di questi, 41.286 (83,4%) erano utilizzatori *naive*, la maggior parte dei quali ha iniziato il trattamento con un *originator* (n. 32.430; 78,5%) rispetto al biosimilare (n. 8.856; 21,5%). Le distribuzioni di età e sesso non hanno mostrato differenze tra gli utilizzatori di biosimilare o di *originator*.

La prevalenza d'uso di ESA aggiustata per età ha mostrato un incremento da 1,0‰ nel 2009 a 1,5‰ nel 2011, con un leggero decremento nei 2 anni successivi. In particolare, la prevalenza d'uso nell'ASL di Caserta è risultata maggiore nei primi 4 anni dello studio (1,6-2,1‰ nel periodo 2009-12, con una riduzione successiva di 1,8‰ nel 2013), rispetto ai centri di Treviso, Palermo e Toscana (Figura 1).

È stato osservato un aumento nel tempo della proporzione di utilizzatori di ESA biosimilari sul totale degli utilizzatori ESA nelle quattro aree geografiche, dall'1,8% nel 2010 al 33,6% nel 2013 (Figura 2). In particolare, si è registrato un incremento maggiore a Treviso (0-45,0%) e in Toscana (0,7-37,6%), rispetto a Caserta (7,5-22,9%) e Palermo (0-27,7%).

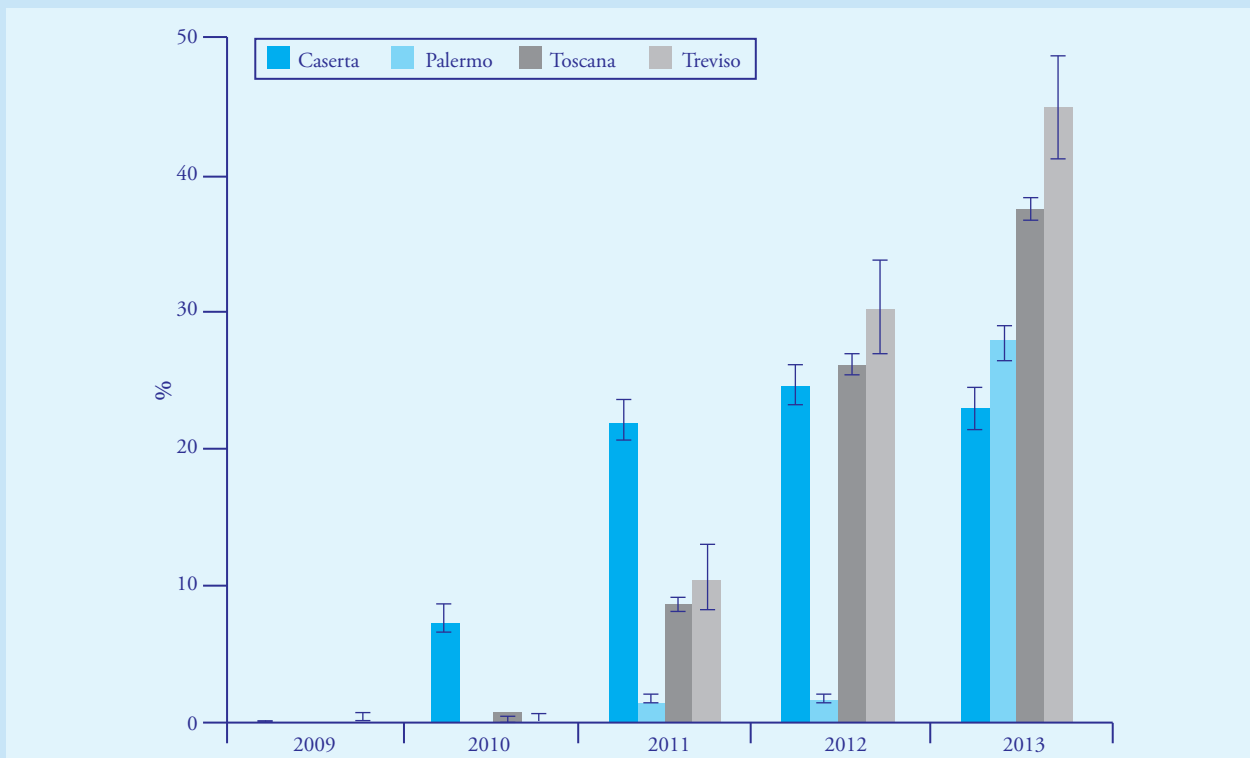
Lo *switch* durante il primo anno di trattamento è risultato essere un fenomeno molto frequente (17,0% di tutti gli utilizzatori di ESA), soprattutto verso un *originator* (84,1% degli *switcher*) rispetto al biosimilare (15,9%) (Figura 3).



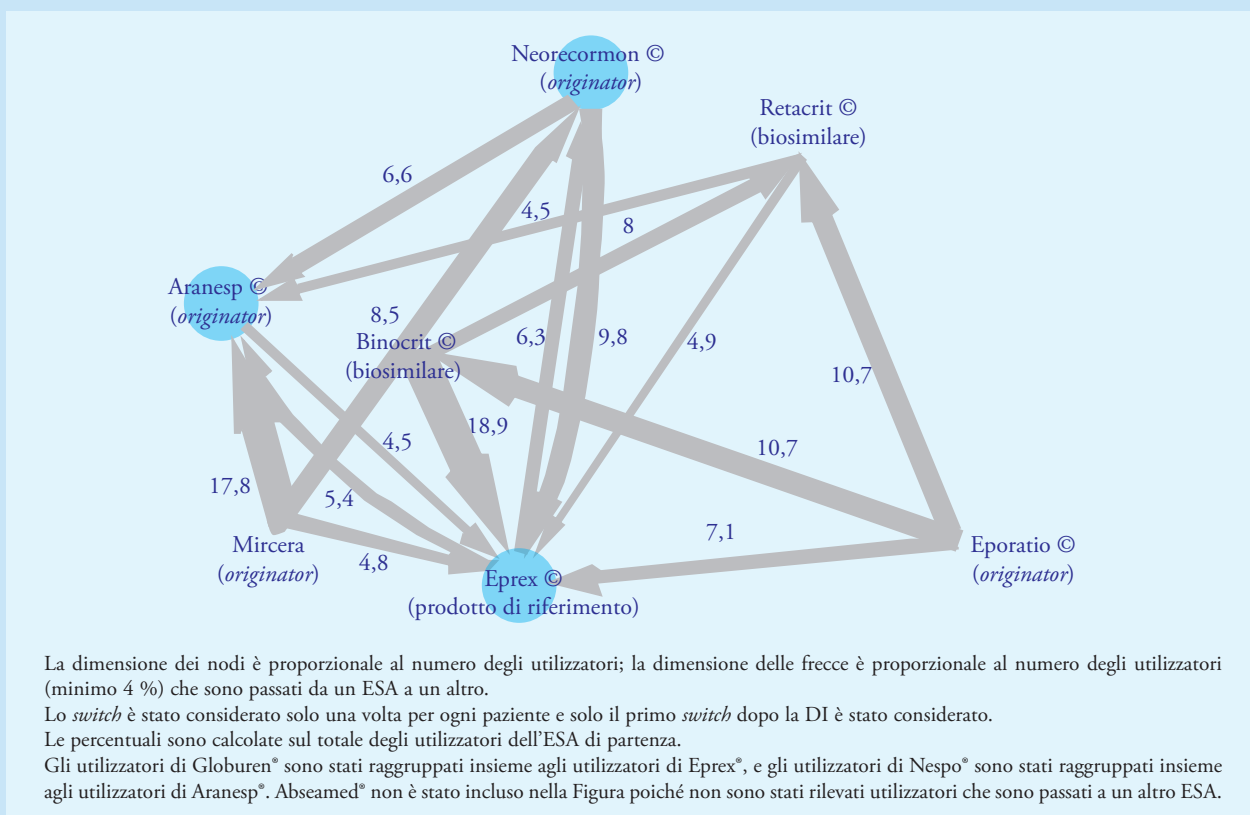
**Figura 1** - Prevalenza d'uso aggiustata\* di ESA per 1.000 abitanti, stratificata per anno di calendario e centro.

(\* ) Aggiustata per le seguenti fasce d'età: ≤ 18 anni; 18,1-30 anni; 30,1-40 anni; 40,1-50 anni; 50,1-60 anni; 60,1-70 anni; 70,1-80 anni; >80 anni).

ESA = erythropoiesis-stimulating agents



**Figura 2** - Proporzione (%) di utilizzatori di biosimilari sul totale degli utilizzatori di ESA, stratificata per anno di calendario e centro. ESA = erythropoiesis-stimulating agents



La dimensione dei nodi è proporzionale al numero degli utilizzatori; la dimensione delle frecce è proporzionale al numero degli utilizzatori (minimo 4 %) che sono passati da un ESA a un altro.

Lo switch è stato considerato solo una volta per ogni paziente e solo il primo switch dopo la DI è stato considerato.

Le percentuali sono calcolate sul totale degli utilizzatori dell'ESA di partenza.

Gli utilizzatori di Globuren® sono stati raggruppati insieme agli utilizzatori di Eprex®, e gli utilizzatori di Nespo® sono stati raggruppati insieme agli utilizzatori di Aranesp®. Abseamed® non è stato incluso nella Figura poiché non sono stati rilevati utilizzatori che sono passati a un altro ESA.

**Figura 3** - Switching pattern degli ESA durante il primo anno di trattamento dopo la data indice in tutte le aree geografiche. ESA = erythropoiesis-stimulating agents; DI = data indice (data di prima dispensazione degli ESA nel periodo in studio)

## Discussione

Questo studio rappresenta uno dei primi studi di popolazione relativi al pattern d'utilizzo degli ESA in un lungo periodo di tempo e in un'ampia coorte di pazienti italiani provenienti da diverse aree geografiche. Nonostante l'uso complessivo degli ESA si sia leggermente ridotto negli anni 2012-13, l'uso dei farmaci biosimilari è aumentato significativamente dal 2009 al 2013 in tutte le quattro aree geografiche italiane considerate.

Analogamente a quanto riscontrato in un precedente lavoro (7), è stato osservato un elevato grado di eterogeneità nell'uso di questi farmaci nelle diverse regioni italiane, probabilmente legata ai diversi interventi di politica sanitaria atti a promuovere l'uso degli stessi biosimilari.

In Sicilia e in Campania, nel caso in cui non veniva prescritto il farmaco biologico a minor costo ai pazienti *naive* o non veniva fornita adeguata motivazione per tale scelta, il costo relativo alla prescrizione era direttamente addebitato al prescrittore (DA n. 540, 17 giugno 2014, DC n. 44, 14 luglio 2010). In Toscana e a Treviso, invece, sono state annualmente stabilite delle soglie minime di consumo di biosimilari, in termini di dose definita *die* (DDD)/1.000 abitanti/*die* o unità posologiche o confezioni (DGR n. 644, 28 luglio 2014; DGR n. 2369, 29 dicembre 2011; Linee di indirizzo per l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci nelle Aziende ULSS della Regione Veneto 20 maggio 2013; DGR n. 2533, 20 dicembre 2013), oltre che ulteriori budget per i prescrittori e i direttori generali, una volta raggiunti i sopra citati obiettivi di consumo (Treviso). Questi differenti approcci nelle politiche sanitarie, insieme alle eventuali differenze regionali nella commercializzazione dei biologici da parte delle aziende farmaceutiche e allo scetticismo dei clinici circa la comparabilità del prodotto di riferimento e del biosimilare, rappresentano i diversi fattori che potrebbero aver contribuito all'eterogeneità nell'uso dei biosimilari degli ESA in Italia.

Inoltre, gli interventi di politica sanitaria regionali adottati nei quattro centri specificano che i pazienti *naive* debbano essere trattati con biosimilari (qualora disponibili) ma che, allo stesso tempo, debba essere assicurata la continuità terapeutica ai pazienti in trattamento cronico. D'altro canto, i risultati evidenziano che durante il primo anno di trattamento il fenomeno dello *switch* si è verificato piuttosto frequentemente (17% degli utilizzatori di ESA, risultato in linea con quello di uno studio (8) di farmaco-utilizzazione condotto nell'ASL di Messina), probabilmente a causa di inefficacia terapeutica, intesa come mancato raggiungimento del target terapeutico (valore minimo di Hb), di ridotta tollerabilità o della preferenza del clinico/paziente nei confronti di uno degli ESA (per le differenze nella frequenza e nella via di somministrazione, che potrebbero influenzare la *compliance* del paziente) (9).

A proposito dell'intercambiabilità del prodotto di riferimento e del biosimilare nei pazienti già in trattamento, il dibattito è ancora aperto. Per diverse ragioni, la sostituzione tra i diversi farmaci biologici appartenenti alla stessa classe spesso non è raccomandata dalle società scientifiche, ma le decisioni ufficiali spettano sempre alle singole agenzie regolatorie nazionali (10). Riferendosi a quanto stabilito dal Medical Evaluation Board (Olanda), la sostituzione tra farmaci biologici (indipendentemente che si tratti di prodotto di riferimento o biosimilare) è consentita, ma solo dopo adeguato monitoraggio clinico e dopo aver correttamente informato il paziente (11). In Italia, il *position paper* dell'AIFA, invece, esclude la sostituzione terapeutica automatica del prodotto di riferimento con il biosimilare (12).

Un importante aspetto aggiuntivo da considerare nelle analisi sullo *switch* tra i diversi farmaci biologici è la difficoltà nell'eguire il monitoraggio relativo alla farmacovigilanza. Infatti, qualora lo *switch* da un biologico all'altro sia la sospetta causa di un evento avverso, ma non sia disponibile alcuna documentazione a riguardo, al momento dell'analisi di farmacovigilanza tale evento non può essere ricondotto a uno specifico prodotto.

Il principale punto di forza dello studio è la possibilità di analizzare i dati sulle dispensazioni di ESA in diverse aree geografiche per un lungo periodo di tempo. Alla luce del fatto che il primo biosimilare degli ESA è stato introdotto in commercio nel 2007, è stato possibile analizzare l'impatto della loro immissione in commercio sul pattern prescrittivo in relazione ai diversi interventi di politica sanitaria. La disponibilità in alcuni centri (Treviso e Caserta) dei piani terapeutici elettronici fornisce informazioni sul nome della specialità medicinale, numero di scatole dispensate e sull'indicazione d'uso. Inoltre, tutti i database forniscono informazioni sui costi degli ESA, nonostante alcune differenze tra centri, flussi farmaceutici e anno di calendario. A ogni modo, i biosimilari hanno un costo di circa il 20-30% inferiore rispetto al prodotto di riferimento. Infine, considerando che lo studio è focalizzato su diverse aree geografiche del Nord, Centro e Sud Italia, i nostri risultati potrebbero non essere generalizzabili all'intera popolazione italiana, sebbene i risultati siano in linea con quelli presentati nel rapporto OsMed del 2014, il quale ha mostrato un aumento nel consumo del biosimilare dell'epoetina alfa e che il 56% dei nuovi pazienti trattati con epoetina alfa era trattato con il biosimilare dell'epoetina alfa, con un trend in crescita rispetto all'anno precedente (+54,6%) (13).

Considerato che nel prossimo futuro un certo numero di biosimilari verrà immesso in commercio, sono necessarie nuove strategie per promuovere l'uso dei farmaci biologici a minor costo e per valutare il loro impatto nelle diverse regioni italiane, con obiettivo finale la sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale. ■

## Riferimenti bibliografici

1. Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures. Questions & answers biologicals. CMDh/269/2012; October 2012.
2. Blackstone EA, Joseph PF. The Economics of Biosimilars. *Am Health Drug Benefits* 2013; 6(8):469-78.
3. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04. 23 October 2014.
4. Genazzani AA, Biggio G, Caputi AB, et al. Biosimilar drugs: concerns and opportunities. *Bio Drugs* 2007;21(6):351-6.
5. Agenzia Italiana del Farmaco. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2015.
6. [www.cytoscape.org/](http://www.cytoscape.org/)
7. La Vecchia C, Franceschi S, Apolone G. Drug distribution and expenditure: the issue of epoetin in Italy. *Eur J Public Health* 2003;13(4):367.

8. Loiacono C, Sgroi C, Coppolino S, *et al.* How much are biosimilars used in southern Italy? A retrospective analysis of epoetin utilization in the local health unit of Messina in the years 2010–2011. *BioDrugs* 2012;26:113-20.
9. Lonnemann G, Wrenger E. Biosimilar epoetin zeta in nephrology - a single-dialysis center experience. *Clin Nephrol* 2011;75(1):59-62.
10. European Medicines Agency. EMA procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications ([www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2012/04/WC500125166.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/04/WC500125166.pdf)).
11. Medicines Evaluation Board. Biosimilars medicines (<https://english.cbg-meb.nl/human/healthcare-providers/biosimilar-medicines>).
12. AIFA. Position Paper sui Farmaci Biosimilari (28/05/2013) ([www.aifa.gov.it/sites/default/files/AIFA\\_POSITION\\_PAPER\\_FARMACI\\_BIOSIMILARI.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/AIFA_POSITION_PAPER_FARMACI_BIOSIMILARI.pdf)).
13. Agenzia Italiana del Farmaco. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2014.

## ANALISI DELLA VARIAZIONE GEOGRAFICA DEI TASSI DI OSPEDALIZZAZIONE IN PROVINCIA DI BOLZANO

Mirko Bonetti e Carla Melani

Osservatorio Epidemiologico, Assessorato alla Sanità della Provincia Autonoma di Bolzano

**SUMMARY** (*Analysis of geographical variation in hospital admission rates in the province of Bolzano, Italy*) - The variation in hospital admission rates among the health districts can be measured by the Systematic Component of Variation (SCV); even if the province of Bolzano is a small Italian territory, data show that for some procedures, e.g. vein stripping, arthroscopy and pediatric gastroenteritis, the variation of the rates is significant, due to a different health care organization or to a different clinical treatment or to a difficulty to improve the territorial health care. Higher the value of SCV higher is the variation within the area, and this could help identify procedures or pathology at high risk of hospitalization, either as a global tendency or as differences within the same local territory. Measuring the variation is important not only for descriptive purpose, but at governance level too, for reducing the unwarranted variation or for promoting changes.

**Key words:** systematic component of variation; hospitalization rates; health care system

[mirko.bonetti@provincia.bz.it](mailto:mirko.bonetti@provincia.bz.it)

### Introduzione

Fin dagli anni '70, la variabilità geografica all'interno di una stessa area in termini di ricorso al sistema sanitario, espresso attraverso i tassi di ospedalizzazione, è stato un argomento molto dibattuto sia a livello di ricerca che di programmazione sanitaria, alla luce dell'impatto sulla spesa in termini di costi (1). Studi hanno evidenziato come alla base della variazione dei tassi non vi siano solo variabili cliniche, ma anche variabili legate alla gestione organizzativa del sistema sanitario (2). I quattro macro fattori che determinano la variazione possono essere così definiti:

- la bontà di codifica del dato nei flussi amministrativi sanitari considerati per il calcolo dei tassi;
- la domanda da parte della popolazione, che riflette le caratteristiche sociodemografiche e sanitarie, i differenti stili di vita e la relativa propensione al rischio;
- l'offerta del sistema sanitario legata alle risorse disponibili sia economiche (in termini di budget) che logistiche (posti letto) che professionali (approcci e scuole mediche dei professionisti);
- la componente di casualità.

Tuttavia non deve essere trascurato il possibile effetto in termini di incidenza e prevalenza di patologie rilevanti (3). La definizione di variazione giustificata o ingiustificata varia a seconda della casistica trattata e la riduzione può essere gestita attraverso approcci differenti. Vi sono infatti ambiti specifici, basati su un rapporto volumi/esiti tali da consentire dei valori standard riconosciuti in letteratura, per cui la presenza di variazione implica una carenza da parte del sistema, tale da non garantire in maniera equivalente la salute al cittadino. Dove invece non vi sono standard di riferimento, come ad esempio nella chirurgia elettiva (procedura che spesso risulta essere maggiormente legata alla discrezionalità dei professionisti rispetto ai bisogni e alle scelte del paziente), il rischio di variazioni rilevanti all'interno di una stessa area risulta essere maggiore (4); in alcuni casi, invece, la variazione potrebbe riflettere semplicemente una differente gestione di trattamento (ad esempio, da ospedaliero ad ambulatoriale). Il presente lavoro ha come obiettivo l'analisi dei tassi di ospedalizzazione di una serie di casistiche, al fine di verificare la presenza o meno di variabilità all'interno della Provincia Autonoma (PA) di Bolzano.

### Materiali e metodi

Per avere anche un riscontro con i dati nazionali, le casistiche considerate e i relativi criteri di selezione sono stati tratti dal Programma Nazionale Esiti (5) e dal Sistema di Valutazione della Performance dei Sistemi Sanitari Regionali (6).

Dalla banca dati delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) sono stati selezionati i codici diagnosi e procedure ICD9-CM associati alle casistiche considerate, relative ai ricoveri tra il 2013 e il 2015, presso le strutture pubbliche e private accreditate (Tabella 1). ▶

**Tabella 1** - Criteri di selezione delle casistiche oggetto di studio

Casistica	Criteri (codici ICD9-CM)	Note
Colecistectomia	IP o IS: 51.21, 51.22, 51.23, 51.24	
Frattura del femore (≥ 65 anni)	DP o DS: 820.xx	
ACTP	IP o IS: 36.06, 36.07, 00.66	
BPCO	DP o DS: 490, 491, 492, 494, 496	Diagnosi secondarie BPCO solo abbinate a diagnosi principali di insufficienza respiratoria
Sostituzione ginocchio	IP o IS: 81.54	Escluse diagnosi di traumatismo
Prostatectomia transuretrale	DP: 600.x, 601.x, 602.0, 602.1, 602.2, 788.2x, 788.4x e IP o IS: 60.21, 60.29, 60.96, 60.97	
Infezioni tratto urinario	DP: 590.10, 590.11, 590.2, 590.3, 590.80, 590.81, 590.9, 595.0, 595.9, 599.0	Escluse diagnosi di patologie renali o del tratto urinario, diagnosi e procedure di stato immunitario compromesso
Isterectomia	IP o IS: 68.3x, 68.4x, 68.5x, 68.6x, 68.7x, 68.9	Escluse diagnosi di tumore o diagnosi di traumatismo
Angina	DP: 411.1, 411.8x, 413.xx	Esclusi interventi cardiaci
Sostituzione anca (≥ 65 anni)	IP o IS: 81.51, 81.52	Escluse diagnosi di frattura del femore
Scompenso cardiaco	DP: 398.91, 428.xx, 402.x1, 404.x1, 404.x3,	Esclusi interventi cardiaci
Tonsillectomia (≤ 17 anni)	IP o IS: 28.2 e 28.3	Escluse diagnosi di tumore o diagnosi di traumatismo o avvelenamento
Influenza (≥ 65 anni)	DP: 487.0, 487.1, 487.8	
Diabete (senza complicanze)	DP o DS: 250.02, 250.03	Esclusi ricoveri legati al parto
Ipertensione arteriosa	DP: 401.x, 402.00, 402.10, 402.90, 403.00, 403.10, 403.90, 404.00, 404.10, 404.90	Esclusi interventi cardiaci e dialisi
Artroplastica ginocchio	IP o IS: 80.26	
Stripping	IP o IS: 38.59	
Gastroenterite pediatrica (≤ 17 anni)	DP: 008.6x, 008.8, 009.x, 558.9	

DP = diagnosi principale; DS = diagnosi secondaria; IP = procedura principale; IS = procedura secondaria; ACTP = angioplastica coronarica transluminale percutanea; BPCO = broncopneumatia cronica ostruttiva

Per ciascuna casistica è stato calcolato il tasso di ospedalizzazione standardizzato complessivo per la PA attraverso il metodo di standardizzazione diretta, mentre per i quattro comprensori sanitari che suddividono il territorio provinciale, il rapporto standardizzato di ospedalizzazione è stato calcolato secondo il metodo di standardizzazione indiretto per età e sesso, dato dal rapporto tra evento osservato e atteso; per il calcolo degli attesi si è fatto riferimento ai tassi osservati a livello provinciale. La variazione tra i comprensori è stata misurata attraverso il calcolo della componente sistematica di variazione (SCV, systematic component of variation), data dalla seguente formula:

$$SCV = \frac{1}{k} \left( \sum \frac{(y_i - e_i)^2}{e_i^2} - \sum \frac{1}{e_i} \right)$$

dove  $k$  rappresenta il numero di comprensori  $i$ ,  $y_i$  l'evento osservato ed  $e_i$  l'evento atteso nel comprensorio  $i$ . Seppur la precisione del valore dell'SCV risenta del numero di comprensori confrontati, ne risulta comunque indipendente da questi.

L'SCV viene considerato come una stima robusta della variazione, poiché aggiusta il dato sulla base della variabilità interna a ciascuna area considerata (7).

Maggiore è il valore, maggiore risulta la variazione all'interno dell'area osservata; una rilevante variazione presuppone che il dato possa risentire maggiormente della discrezionalità dei professionisti rispetto ai bisogni e alle preferenze dei pazienti (chirurgia elettiva) o che vi possa essere un differente setting assistenziale (8).

## Risultati

La PA di Bolzano, con una popolazione di quasi 520 mila abitanti, rappresenta una piccola realtà territoriale italiana. La popolazione risulta suddivisa in quattro comprensori sanitari, Bolzano (45%), Merano (26%), Bressanone (14%) e Brunico (15%), all'interno di un'unica azienda sanitaria. Sette sono gli ospedali pubblici, di cui quello centrale si trova a Bolzano; gli altri tre comprensori sono caratterizzati dalla presenza di due strutture ospedaliere ciascuno e a questi si aggiungono quattro strutture private accreditate.

Il tasso di ospedalizzazione complessivo sta evidenziando una riduzione nel corso del periodo considerato, attestandosi a 168 per mille nel 2015, anche se a livello di singolo comprensorio il tasso risulta variabile, con valori maggiori per Brunico e Bressanone. Risulta quindi interessante verificare se queste differenze a livello di tasso complessivo si riflettano anche nelle casistiche oggetto di studio.

Le diverse casistiche considerate, quindi, sono state suddivise per intervalli di valori dell'SCV (Tabella 2). Nella classe di valori inferiori a 1, troviamo procedure specifiche chirurgiche, quali la colecistectomia e l'angioplastica coronarica transluminale percutanea (ACTP); procedure definite elettive, quali sostituzioni (o protesi) del ginocchio e prostatectomia transuretrale, i cui tassi di ospedalizzazione sono tra i più alti a livello nazionale; una patologia cronica quale la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) che evidenzia una maggiore gestione della cronicità a livello ospedaliero piuttosto che territoriale e la casistica legata alla frattura di femore nei pazienti anziani, che evidenzia un'ottima qualità di cura, confermata anche a livello nazionale dall'alta percentuale di interventi entro 48 ore.

**Tabella 2** - Volumi di attività, rapporto standardizzato di ospedalizzazione per comprensorio sanitario - osservati/attesi - ed SCV per il periodo 2013-15 nella PA di Bolzano

	Volumi di attività 2013-15	Tasso di ospedalizzazione 2013-15 (x 100.000)	Comprensori sanitari Rapporto standardizzato di ospedalizzazione (osservati/attesi)				SCV (x 100)
			Bolzano	Merano	Bressanone	Brunico	
<b>SCV &lt; 1 (variazione nulla)</b>							
Colecistectomia	1.152	92,77	0,96	1,11	0,99	0,94	0,02 (0,00-0,07)
Frattura del femore (≥ 65 anni)	2.037	703,99	0,97	1,05	0,98	1,03	0,14 (0,12-0,16)
ACTP	544	43,81	0,92	1,01	1,22	1,05	0,48 (0,31-0,65)
BPCO	1.993	160,49	0,94	1,11	0,89	1,11	0,70 (0,67-0,73)
Sostituzione ginocchio	2.149	173,05	0,93	1,00	1,05	1,20	0,90 (0,78-1,02)
Prostatectomia transuretrale	1.092	180,40	0,99	1,10	1,07	0,80	0,94 (0,82-1,06)
<b>1 ≤ SCV &lt; 3 (variazione minima)</b>							
Infezioni tratto urinario	1.551	124,90	1,01	1,08	0,76	1,05	1,32 (1,09-1,55)
Isterectomia	1.306	205,19	0,89	1,07	1,26	0,96	1,79 (1,52-2,06)
Angina	730	58,78	0,90	1,03	0,93	1,36	2,95 (2,56-3,34)
<b>3 ≤ SCV &lt; 6 (variazione media)</b>							
Sostituzione anca (≥ 65 anni)	1.665	575,43	0,87	0,99	1,19	1,30	3,28 (3,00-3,56)
Scompenso cardiaco	4.918	396,03	1,18	0,88	0,73	0,87	3,37 (3,12-3,62)
Tonsillectomia (≤ 17 anni)	913	302,29	0,81	1,10	1,35	1,00	3,73 (3,25-4,21)
<b>6 ≤ SCV &lt; 10 (variazione alta)</b>							
Influenza (≥ 65 anni)	72	24,88	1,03	0,91	1,10	0,95	6,90 (6,59-7,21)
Diabete (senza complicanze)	403	32,45	0,96	0,88	1,57	0,79	8,33 (6,96-9,70)
<b>SCV ≥ 10 (variazione molto alta)</b>							
Ipertensione arteriosa	461	37,12	1,39	0,55	0,49	1,03	14,14 (13,31-14,97)
Artroplastica ginocchio	4.041	325,41	0,93	0,53	1,24	1,80	22,89 (20,72-25,06)
Stripping	1.817	146,32	0,75	0,53	1,75	1,87	39,63 (37,13-42,13)
Gastroenterite pediatrica (≤ 17 anni)	597	197,66	0,76	0,52	0,69	2,74	84,52 (74,12-94,92)

Fonte: Elaborazioni su dati SDO

SCV = systematic component of variation; ACTP = angioplastica coronarica transluminale percutanea; BPCO = broncopneumatia cronica ostruttiva ►

Variazioni minime sotto il valore di 3 riguardano le procedure di isterectomia e due patologie, quali angina e infezioni del tratto urinario che vengono trattate maggiormente in regime ospedaliero che territoriale. Tra le variazioni medie (tra 3 e 6), sono comprese la procedura di sostituzione dell'anca, la tonsillectomia e la patologia cronica dello scompenso cardiaco, tutte caratterizzate da ospedalizzazione superiore alla media nazionale; in particolare, il dato relativo all'anca non solo risulta il più alto a livello nazionale, ma simile ai Paesi nord europei, a testimonianza di una scuola medica orientata in tale direzione. In questo range di valori dell'SCV si comincia a notare una variazione tra i quattro comprensori sanitari.

La variazione diventa alta (tra 6 e 10) per due patologie, quali influenza negli anziani e diabete senza complicanze, che nonostante risentano delle numerosità ridotte, evidenziano una criticità di gestione di queste casistiche a livello di territorio, sebbene siano diversificate da comprensorio a comprensorio. Variazioni molto alte (oltre 10) caratterizzano due procedure elettive, quali l'artroscopia e lo *stripping* di vene, determinate tuttavia da due fattori diversi: per l'artroscopia un differente approccio clinico legato a una scuola medica più orientata verso Germania e Austria e per lo *stripping* un differente setting assistenziale (da ospedaliero ad ambulatoriale). Oltre a queste, vi sono due patologie, come ipertensione e gastroenterite pediatrica, che riflettono una presa in carico del territorio diversificata tra i comprensori, anche se il dato risulta comunque complessivamente alto anche a livello nazionale.

## Conclusioni

La PA di Bolzano presenta a livello nazionale un alto tasso di ospedalizzazione, nonostante si stia delineando nel corso degli anni una riduzione (circa il 168 per mille nel 2015).

Un'analisi suddivisa per casistica, non solo confrontata con i tassi delle altre regioni italiane, ma anche a livello di variazione intra territoriale, attraverso il calcolo dell'SCV, può consentire di identificare procedure o patologie a rischio di alta ospedalizzazione, al fine di verificare se si tratta di una tendenza complessiva oppure se vi siano delle differenze all'interno della stessa realtà territoriale locale. Tale suddivisione è importante anche al fine di distinguere le patologie sulla base del setting assistenziale più indicato che può variare dal ricorso alle cure ospedaliere, alla gestione a livello di territorio.

I dati pongono l'accento sulla criticità circa la capacità del sistema di gestire il paziente a livello territoriale per patologie croniche quali BPCO, ipertensione, diabete e scompenso, anche se il dato sulla variazione interna evidenzia delle differenze tra queste stesse patologie. Infatti, per quanto riguarda la BPCO, la variazione risulta quasi nulla e dunque tale criticità riguarda tutti i singoli comprensori sanitari, mentre per scompenso, ipertensione e diabete vi sono delle differenze a livello degli stessi comprensori, anche se va ricordato, per quanto riguarda il diabete, che il dato risente della ridotta numerosità.

Per *stripping* e gastroenterite pediatrica, caratterizzati anch'essi da alti tassi di ospedalizzazione, i dati mostrano come la criticità legata a un setting assistenziale ancora troppo orientato alla gestione ospedaliera interessi solo alcuni comprensori specifici e che, dunque, la variazione interna sia tra le più marcate tra tutte le casistiche considerate; ciò riflette, per quanto riguarda lo *stripping*, una diversità di offerta a livello ospedaliero intra comprensoriale, mentre per la gastroenterite pediatrica una diversa disponibilità di risorse a livello di personale medico sul territorio.

Anche per le procedure associate al regime ospedaliero, quali anca, artroscopia, femore, ginocchio e tonsille, gli alti tassi di ospedalizzazione sono uniti a diversi livelli di variabilità interna (maggiori per artroscopia, anca e tonsille, minori per femore e ginocchio) che però rispecchiano non più un diverso setting assistenziale, quanto approcci clinici differenti e maggiori disponibilità di risorse sia economiche che logistiche.

Questo tipo di analisi, oltre a fornire un quadro descrittivo, può rappresentare uno strumento di supporto per la governance, al fine di migliorare l'efficienza del sistema sanitario sia in termini di risorse che di costi, come ad esempio nel definire delle linee guida o protocolli clinici volti a uniformare il percorso di assistenza oppure nel prefissare determinati obiettivi a livello di monitoraggio dei tassi di ospedalizzazione nella pianificazione aziendale. ■

## Riferimenti bibliografici

1. Keyhani S, Falk R, Bishop T, *et al.* The relationship between geographic variations and overuse of healthcare services: a systematic review. *Med Care* 2012; 50(3):257-61.
2. Newton JN, Seagroatt V, Goldacre M. Geographical variation in hospital admission rates: an analysis of workload in the Oxford region, England. *J Epidemiol Community Health* 1994; 48:590-5.
3. Appleby J, Raleigh V, Frosini V, Bevan G, Gao H, Lyscom T. *Variations in Health Care. The good, the bad and the inexplicable.* London: The King's Fund; 2011 ([www.kingsfund.org.uk/publications/variations-health-care](http://www.kingsfund.org.uk/publications/variations-health-care)).
4. Nuti S, Seghieri C. Is variation management included in regional healthcare governance systems? Some proposals from Italy. *Health Policy* 2014;114:71-8.
5. Ministero della Salute. Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali. Programma Nazionale Esiti (PNE). 2015 ([http://95.110.213.190/PNEedizione16\\_p/index.php](http://95.110.213.190/PNEedizione16_p/index.php)).
6. Laboratorio MeS-Sant'Anna Scuola Universitaria Superiore Pisa. Il sistema di valutazione della performance dei sistemi sanitari regionali. 2016 (<http://performance.ssup.it/netval/start.php>).
7. Ibanez B, Libroero J, Bernal-Delgado E, *et al.* Is there much variation in variation? Revisiting statistics of small area variation in health services research. *BMC Health Serv Res* 2009;9:60.
8. Mc Pherson K, Wennberg JE, Hovind O, *et al.* Small-area variation in the use of common surgical procedures: an international comparison of New England, England and Norway. *N Engl J Med* 1982;307(21):1310-4.



## PREVALENZA DI PAPILOMAVIRUS IN CALABRIA: 2010-14

Luisa Galati<sup>1</sup>, Cinzia Peronace<sup>1</sup>, Maria Teresa Fiorillo<sup>2</sup>, Rosanna Masciari<sup>3</sup>, Cristina Giraldi<sup>4</sup>, Salvatore Nisticò<sup>5</sup>, Pasquale Minchella<sup>3</sup>, Vincenzo Maiolo<sup>6</sup>, Giorgio Settimo Barreca<sup>1</sup>, Nadia Marascio<sup>1</sup>, Angelo Giuseppe Lambertini<sup>1</sup>, Aida Giancotti<sup>1</sup>, Giovanni Matera<sup>1</sup>, Maria Gabriella Lepore<sup>3</sup>, Francesca Greco<sup>4</sup>, Maria Vittoria Mauro<sup>4</sup>, Annalisa Borelli<sup>5</sup>, Giuseppa Lo Bocchiaro<sup>2</sup>, Giovanni Surace<sup>2</sup>, Maria Carla Liberto<sup>1</sup> e Alfredo Focà<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istituto di Microbiologia Clinica, Dipartimento di Scienze della Vita, Università "Magna Graecia" Catanzaro; <sup>2</sup>Unità Operativa di Microbiologia e Virologia, Polo Sanitario Nord ASP 5, Reggio Calabria; <sup>3</sup>Unità Operativa di Microbiologia e Virologia, Ospedale "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro; <sup>4</sup>Unità Operativa di Microbiologia e Virologia, Ospedale "Annunziata", Cosenza; <sup>5</sup>Unità Operativa di Microbiologia e Virologia, Ospedale, "Giovanni Paolo II", Lamezia Terme (CZ); <sup>6</sup>Unità Operativa di Microbiologia e Virologia, Ospedale "G. Jazzolino", Vibo Valentia

**SUMMARY** (*HPV prevalence in Calabria Region: 2010-14*) - Human papilloma virus (HPV) is correlated with a wide range of diseases from benign lesions to invasive tumors. Since in Calabria Region there is a lack of epidemiological data on HPV infection, we analyzed data on HPV genotype distribution in patients attending the major hospitals in the Region. During the 2010-14 period, 7,944 women attending the main hospitals, were tested for HPV DNA. Viral types were genotyped by Linear Array HPV Genotyping® test (Roche, USA). Among 7,944 women, 2,424 (30.5%) were positive for at least one (58.1%) or several (41.9%) HPV genotypes while 5,520 (69.5%) were negative. The most frequent high risk-HPV type was HPV16 (18.9%) followed by HPV 31 (8.9%). Our data show for the first time the prevalence of HPV genotype in a population sample of the Calabria Region and are useful for screening programs and promotion of vaccination campaigns.

**Key words:** papillomavirus infection; genotype; prevalence

[luisagalati@unicz.it](mailto:luisagalati@unicz.it)

### Introduzione

I papillomavirus umani (human papilloma viruses - HPV) sono gli agenti eziologici di una ampia varietà di infezioni a carico di diversi organi e apparati dell'uomo. Tra queste assumono particolare rilievo quelle sessualmente trasmesse a carico dell'apparato genitale femminile. Si stima, infatti, che circa l'80% delle donne sessualmente attive abbia contratto l'infezione da HPV almeno una volta nella vita, con un picco di prevalenza nelle giovani donne con età inferiore a 25 anni (1). L'infezione da HPV può evolvere in differenti manifestazioni cliniche, che vanno dalla forma subclinica e autolimitante, a quella persistente, associata con la progressione tumorale. Il tumore più comunemente associato all'infezione persistente da HPV ad alto rischio oncogeno è il carcinoma del collo dell'utero che in Italia causa circa 3.500 nuovi casi e 1.500 decessi l'anno (2). In Italia il genotipo virale più frequente è l'HPV 16, sia in presenza che in assenza di anomalie citologiche (1, 3).

A oggi, non sono presenti in letteratura dati epidemiologici sulla prevalenza dell'infezione da HPV e la distribuzione genotipica nella regione Calabria. Recentemente, è stato costituito un gruppo di studio (HPV Regional Study Group) che coinvolge le principali Unità Operative di Microbiologia Clinica del territorio calabrese, al fine di avviare un sistema regionale di monitoraggio dell'infezione da HPV (4). Per ottenere un campione rappresentativo della circolazione dei genotipi virali e della popolazione del territorio calabrese, sono stati analizzati i dati provenienti da sei Unità Operative di Microbiologia Clinica: Catanzaro, Cosenza, Vibo Valentia, Reggio Calabria e Lamezia Terme. L'obiettivo del presente studio è stato quello di realizzare la prima indagine della prevalenza di HPV in Calabria, attraverso il test dell'HPV DNA.

### Materiali e metodi

Tra gennaio 2010 e dicembre 2014 è stata effettuata una raccolta dati retrospettiva sui risultati della determinazione di HPV DNA eseguiti su 7.944 campioni biologici di *cytobrush* cervicali in donne con età compresa tra 13-68 anni. Nello studio sono state incluse sia le donne che si sono presentate spontaneamente presso i centri di microbiologia per effettuare il test HPV DNA, sia quelle sottoposte a controlli ginecologici routinari, con lo scopo di evidenziare il dato microbiologico e il genotipo virale. I test molecolari sono stati eseguiti in sei laboratori di microbiologia e virologia calabresi e la genotipizzazione degli isolati virali è stata eseguita con il test Linear Array HPV Genotyping® (Roche, USA). La determinazione del DNA virale è stata eseguita attraverso reazione di PCR (polymerase chain reaction) con *primers* specifici PGMY09/11 per amplificare il gene L1 (450-bp) e successiva rivelazione attraverso reazione di ibridazione inversa su strisce di nitrocellulosa con sonde tipo-specifiche per i diversi genotipi di HPV. In particolare, il test identifica 37 genotipi di HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 66, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, IS39, CP6108. I risultati dei test molecolari sono stati interpretati secondo le indicazioni del kit commerciale e la classificazione IARC in genotipi carcinogeni per l'uomo, gruppo I (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59), probabili carcinogeni, gruppo 2A (HPV68), possibili carcinogeni, gruppo 2B (HPV 26, 69, 82, 30, 53, 66, 70, 67), genotipi a basso rischio oncogeno (HPV6, 11, 40, 42, 54, 55, 61, 62, 72, 81, 83, 84 e CP6108) e genotipi il cui rischio è ancora indeterminato (HPV64, 69, 71 e IS39 (5, 6). Per l'analisi statistica è stato utilizzato il software GraphPad Prism versione 6.07, per calcolare i valori percentuali e l'intervallo di confidenza. ▶

## Risultati

Su un totale di 7.944 donne sottoposte al test, 2.424 erano positive per HPV DNA, con una prevalenza del 30,5% (IC 95% 27,38-33,77), mentre 5.520 (69,5 %) erano negative. Tra le donne positive, il 58,1% (n. 1.408) era infetto da un solo tipo di HPV, mentre il 41,9% (n. 1.016) presentava infezioni multiple.

La distribuzione percentuale delle infezioni da HPV per classi di età mostrava il valore più elevato nella classe di età 30-39 anni (37,1%), mentre le infezioni da HPV a singolo genotipo mostravano il valore più elevato nella classe di età 20-29 anni (41,2%). Inoltre, in questa fascia d'età si registrava il maggior numero di infezioni con genotipi virali ad alto rischio oncogeno (43,7%) (Tabella 1).

Nelle donne positive al test per più genotipi (infezione multipla), il valore più elevato si registrava nella classe 30-39 anni (39,3%). Nella Tabella 1 non sono riportati i dati relativi alle donne con monoinfezione e coinfezione di età inferiore a 20 anni (n. 25/2.424), per l'esiguità numerica rispetto agli altri gruppi analizzati.

**Tabella 1** - Distribuzione per classi d'età delle donne con infezione da human papilloma viruses - HPV: totale, singole e multiple

Classe d'età (anni)	Infezioni singole HR-HPV*		Infezioni singole LR-pHR-HPV*		Totale infezione singola		Infezione multipla		Totale distribuzione HPV per classi d'età	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
20-29	369	43,7	203	37,4	572	41,2	233	23	805	33,5
30-39	281	33,3	211	38,9	492	35,5	398	39,3	890	37,1
40-49	145	17,2	73	13,4	218	15,7	308	30,5	526	21,9
> 50	49	5,8	56	10,3	105	7,6	73	7,2	178	7,4
	844	100	543	100	1.387	100	1.102	100	2.399*	
	(60,8%)		(39,2%)		(57,8%)		(42,2%)			

(\*) Dai calcoli totali, dalle infezioni singole e dalle infezioni multiple sono state escluse le donne (n. 25) con età inferiore a 20 anni a causa del numero esiguo. HR-HPV: high-risk HPV; LR-pHR HPV: low-risk-possibly high-risk HPV.

I principali genotipi di HPV ad alto rischio oncogeno, circolanti nella nostra regione tra le donne risultate positive al test, sono: HPV16, 31, 58 e 51, con una prevalenza rispettivamente del 18,9% (457/2.424), 8,9% (216/2.424), 6,6% (161/2.424) e 6,3% (153/2.424). HPV18 è risultato responsabile solo del 3,7% (89/2.424) delle infezioni totali. Inoltre, i principali genotipi a basso rischio e possibile/probabile alto rischio oncogeno rilevati sono: HPV6, nel 9% dei casi, HPV42 nell'8,6% e HPV53 nel 9,2% delle infezioni (Tabella 2).

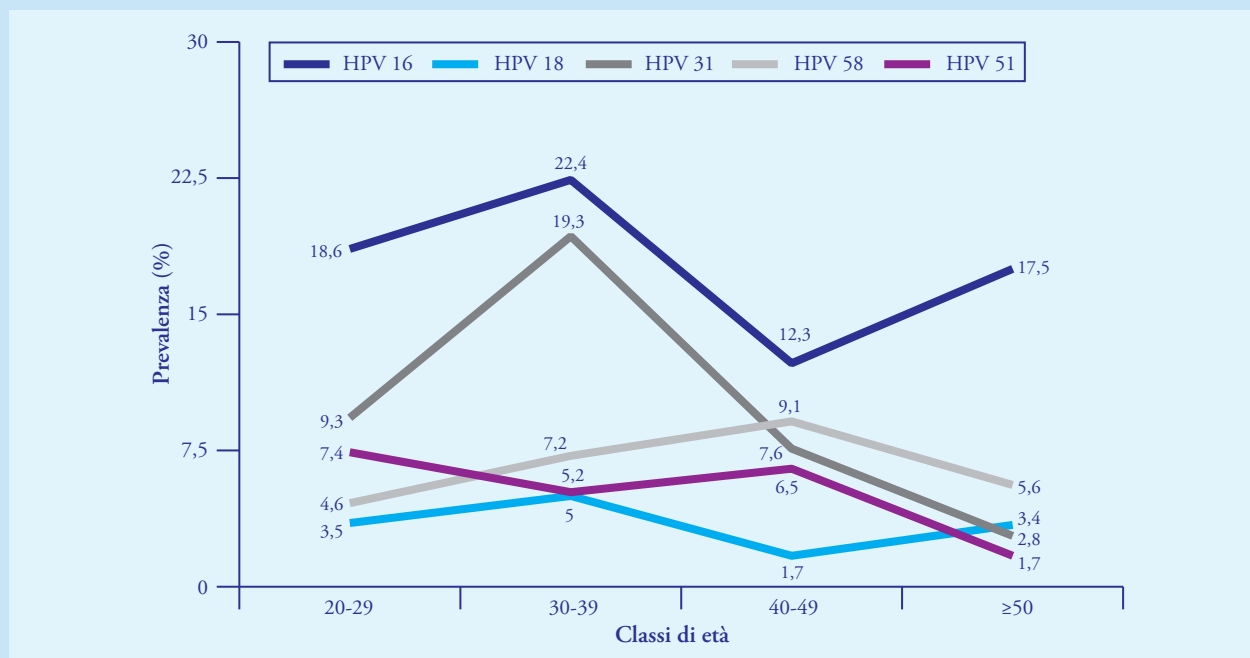
L'analisi della distribuzione dei principali genotipi di HPV ad alto rischio per età mostrava per HPV16 due picchi di prevalenza, il primo nella classe di età 30-39 e il secondo nelle donne ≥ 50. HPV31 era isolato prevalentemente nelle donne di 30-39 anni, mentre HPV58 nella classe di età 40-49 anni. HPV51 presentava un picco di prevalenza sia nelle donne più giovani (20-29) che in quelle comprese tra i 40-49 anni (Figura). Tra i genotipi a basso rischio oncogeno, HPV6 risultava prevalente nelle donne tra i 30 e i 39 anni, mentre HPV42 mostrava un picco di prevalenza nelle donne nella fascia di età 40-49 anni.

## Conclusioni

Questo studio rappresenta la prima indagine della prevalenza di HPV in Calabria e contribuisce ad arricchire i dati epidemiologici sull'infezione da HPV in Italia attraverso dati di prevalenza, ottenuti da campioni di *cytobrush*, eseguiti in donne di diverse fasce d'età e con sospetta infezione da papillomavirus pervenuti presso alcuni centri di diagnostica virologica della Calabria. Seppure con i limiti

**Tabella 2** - Prevalenza dei genotipi di human papilloma viruses - HPV

Tipo di HPV	Numero di infezioni per tipo	Prevalenza nella popolazione totale delle donne sottoposte al test (n. 7.944)		Prevalenza nella donne HPV positive (n. 2.424)	Prevalenza nella donne con infezione singola (n. 1.408)		Prevalenza nella donne con infezione multipla (n. 1.016)	
		n.	%		n.	%	n.	%
16	457		5,7	18,9	234	16,6	223	21,9
31	216		2,7	8,9	96	6,8	120	11,8
58	161		2	6,6	54	3,8	107	10,5
51	153		1,9	6,3	57	4	96	9,5
6	219		2,8	9	86	6,1	133	13,1
42	208		2,6	8,6	79	5,6	129	12,7
53	224		2,8	9,2	92	6,5	132	13



**Figura** - Prevalenza (%) dell'infezione con genotipi high risk human papilloma viruses - HPV per classi d'età

di uno studio condotto su una popolazione selezionata di donne, questo report rappresenta il primo documento sull'andamento epidemiologico dell'infezione da HPV in Calabria. Nel nostro territorio la prevalenza dell'infezione da HPV, calcolata su tale popolazione, è pari al 30,5% e, in accordo con i dati riportati in letteratura, questa può variare nella popolazione, in relazione alla presenza o assenza di anomalie citologiche e all'età delle donne analizzate. Diversi studi riportano un'elevata prevalenza dell'infezione da HPV nelle giovani donne con conseguente riduzione della percentuale di infezione con l'aumentare dell'età (7, 8). Questo trend è consistente con i nostri dati e potrebbe riflettere differenti comportamenti sessuali, così come numero di partner o condizioni di promiscuità sessuale. La maggior parte delle infezioni a singolo genotipo sostenute da genotipi di HPV ad alto rischio si ritrova nella fascia d'età 20-29 anni. In accordo con i nostri dati, altri studi riportati in letteratura indicano una elevata prevalenza dell'infezione da genotipi HR nelle giovani donne sessualmente attive. L'elevata prevalenza di HPV16 sia nelle monoinfezioni che nelle coinfezioni, conferma la circolazione del virus, mentre HPV18, il secondo genotipo virale ad alto rischio oncogeno associato al cervico-carcinoma, ha una prevalenza molto bassa nella popolazione analizzata. I risultati ottenuti sono simili a quelli recentemente riportati in due trial europei (9) e comparabili con i dati ottenuti da uno studio condotto in Sardegna in donne che presentavano anomalie citologiche (10).

La conoscenza dell'epidemiologia dell'infezione da HPV e il monitoraggio della circolazione dei genotipi virali sono estremamente utili per i programmi di screening e/o la promozione di campagne di vaccinazione. ■

### Riferimenti bibliografici

1. Ronco G, Ghisetti V, Segnan N, *et al.* Prevalence of human papillomavirus infection in women in Turin, Italy. *Eur J Cancer* 2005;41(2):297-305.
2. Epicentro. Infezioni da HPV ([www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/EpidMondo.asp](http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/EpidMondo.asp)).
3. Baussano I, Franceschi S, Gillio-Tos A, *et al.* Difference in overall and age-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in Italy: evidence from NTCC trial. *BMC Infect Dis* 2013;13:238.
4. Galati L, Peronace C, Masciari R, *et al.* Two years genotype distribution of human papillomavirus in Calabria Region, Southern Italy. Proceedings 30th International Papillomavirus Conference. September 17-21, 2015, Lisbon.
5. A review of human carcinogens. B. Biological Agents. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenetic Risks to Humans* (IARC Monographs, Vol. 100B). 2011.
6. Youssef MA, Abdelsalam L, Harfoush RA, *et al.* Prevalence of human papilloma virus (HPV) and its genotypes in cervical specimens of Egyptian women by linear array HPV genotyping test. *Infect Agent Cancer* 2016;11:6.
7. de Sanjose S, Almirall R, Lloveras B, *et al.* Cervical human papillomavirus infection in the female population in Barcelona, Spain. *Sex Transm Dis* 2003;30(10):788-93.
8. Agarossi A, Ferrazzi E, Parazzini F, *et al.* Prevalence and type distribution of high-risk human papillomavirus infection in women undergoing voluntary cervical cancer screening in Italy. *J Med Virol* 2009;81(3):529-35.
9. Veldhuijzen NJ, Berkhof J, Gillio-Tos A, *et al.* The age distribution of type-specific high-risk human papillomavirus incidence in two population-based screening trials. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24(1):111-8.
10. Meloni A, Pilia R, Campagna M, *et al.* Prevalence and molecular epidemiology of human papillomavirus infection in Italian women with cervical cytological abnormalities. *J Public Health Res* 2014;3(1):157.

## POTENZIALITÀ DEI DATI AMMINISTRATIVI IN REGIONE FRIULI VENEZIA GIULIA: IL REGISTRO DEI PAZIENTI IN TERAPIA SOSTITUTIVA RENALE

Anna Busolin<sup>1</sup>, Francesca Valent<sup>1</sup>, Gianpaolo Amici<sup>2</sup>, Manuela Bosco<sup>3</sup>, Liana Fabi<sup>4</sup>, Rossella Ferraro-Mortellaro<sup>2</sup>, Lucia Martimbianco<sup>5</sup>, Domenico Montanaro<sup>6</sup>, Giacomo Panarello<sup>4</sup>, Giacomino Rossi<sup>7</sup> e Giuliano Boscutti<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Servizio Epidemiologia e Flussi informativi, Direzione Centrale Salute, Integrazione Sociosanitaria, Politiche Sociali e Famiglia, Regione Friuli Venezia Giulia, Trieste;

<sup>2</sup>Alto Friuli-Collinare-Medio-Friuli, PO San Daniele e Tolmezzo, San Daniele (UD); <sup>3</sup>Azienda Bassa Friulana-Isontina, PO Gorizia e Monfalcone, Gorizia;

<sup>4</sup>Friuli Occidentale, PO S. Maria degli Angeli, Pordenone; <sup>5</sup>Azienda Bassa Friulana-Isontina, PO Palmanova e Latisana (UD); <sup>6</sup>Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine;

<sup>7</sup>Alto Friuli-Collinare-Medio-Friuli, PO San Daniele e Tolmezzo, Tolmezzo (UD); <sup>8</sup>Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste

**SUMMARY** (*Potential for administrative data in the Friuli Venezia Giulia Region: the register of patients in renal replacement therapy*) - The Italian Region Friuli Venezia Giulia counts 1,200,000-inhabitants, and there is in force a health information system, including several administrative health databases from the whole Region, such as the hospital discharge data and the outpatient care prescription database. The system ensures the uniformity and timeliness of data collection and full coverage of the Region; databases can be linked with each other at the individual patient level through an anonymous stochastic key. The objective of this work was to build a regional register of patients in renal replacement therapy using the administrative health data of Friuli Venezia Giulia. A case was defined as a patient in renal replacement therapy if he or she has been on dialysis with a frequency of 3 sessions per week for at least 90 consecutive days or if he or she has undergone kidney transplantation. We estimated that 204 new patients started renal replacement therapy in 2014 (incident cases); the overall number of patients on renal replacement therapy living in the Region for at least one day in the year were 1,724 (prevalent cases); 176 died during the year.

**Key words:** regional register; administrative data; renal replacement therapy

anna.busolin@regione.fvg.it

### Introduzione

I flussi informativi sanitari, nati nel rispetto della Legge n. 388/2000, orientati al monitoraggio della spesa sanitaria, possono essere utilizzati per studi epidemiologici e per necessità gestionali locali.

Il Friuli Venezia Giulia è l'unica regione che ha un sistema informativo omogeneo e integrato contenente informazioni a partire dagli anni '80. La popolazione residente (circa 1.200.000 abitanti) è distribuita tra 5 aziende sanitarie. Per tutti i residenti inseriti nell'anagrafica sanitaria, vengono registrate informazioni relative a ricoveri, prestazioni ambulatoriali, prescrizioni farmaceutiche, esenzioni, accessi al pronto soccorso, presa in carico dai servizi territoriali, medici di medicina generale, prestazioni di anatomia patologica, erogate da strutture pubbliche e private accreditate. Inoltre, per l'attività di ricovero e per l'attività ambulatoriale, sono rilevate anche le informazioni relative alla mobilità extra regionale.

Il nostro obiettivo, in attuazione dell'articolo 35 della LR n. 19, 26 ottobre 2006, è quello di realizzare il registro dei pazienti in trattamento sostitutivo renale, utilizzando i dati amministrativi già esistenti (1). I vantaggi che si hanno con l'uso dei dati amministrativi rispetto alla compilazione di schede informatizzate pensate per la sola raccolta di informazioni su popolazioni affette dalla stessa patologia sono: economicità, utilizzo di dati già raccolti per altri scopi e utilizzo delle risorse umane più appropriato, uniformità dei metodi e tempi di raccolta (2), monitoraggio continuo della patologia (prevenzione e programmazione). Un ulteriore vantaggio (Figura) sta nel fatto che i dati di ogni singolo paziente nel registro possono essere collegati con tutte le altre basi dati sanitarie, permettendo così di studiare la storia clinica (3, 4) e i percorsi assistenziali dei pazienti.

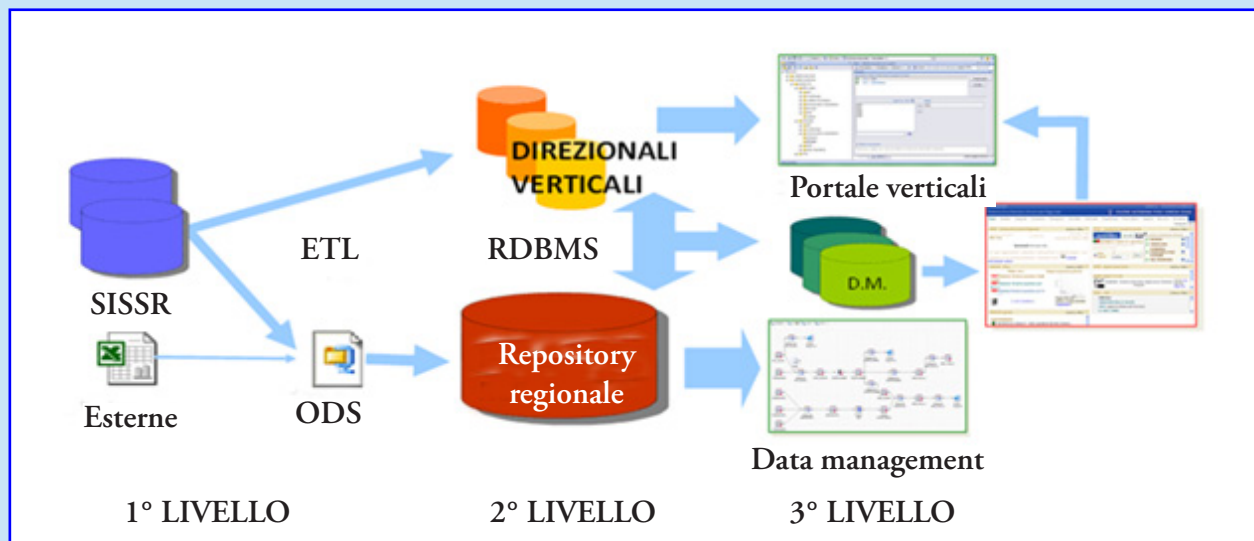
### Materiali e metodi

Un paziente è definito in terapia sostitutiva renale cronica se è sottoposto a dialisi oppure se ha almeno un rene trapiantato (5, 6). Va escluso dal registro chi fa dialisi per brevi periodi in relazione a problemi acuti. Pertanto, è stato definito un algoritmo in base al quale vengono inclusi nel registro solo i soggetti residenti in regione (7), che soddisfino almeno una delle due condizioni:

- soggetto che per almeno 90 giorni consecutivi sia stato sottoposto a dialisi con una frequenza di almeno 3 sedute a settimana;
- soggetto che nel corso della sua vita abbia subito almeno un trapianto di rene.

Per individuare i pazienti in dialisi sono state selezionate le prestazioni ambulatoriali con codice compreso tra 39.95.1 e 39.95.9 (emodialisi) oppure codice 54.98.1 o 54.98.2 (dialisi peritoneale).

Per individuare i pazienti trapiantati all'interno del flusso dei ricoveri sono state selezionate le schede di dimissione ospedaliera con codice intervento ICD9CM 55.69 (trapianto di rene), oppure con codice di diagnosi ICD9CM V42.0 (rene sostituito da trapianto) in qualsiasi posizione. Per garantire la privacy, le informazioni sensibili sono anonimizzate da chiavi collegabili tra loro nelle diverse basi dati.



**Figura** - Modello flussi di dati infrastruttura direzionale sanità.

SISR: sistema informativo socio-sanitario regionale; ETL: extract, transform, load; ODS: open document; RDBMS: relational database management system

Il registro di terapia sostitutiva renale viene utilizzato in regione per la stima di prevalenza, incidenza e mortalità dal 2011; fino al 2010 il sistema di raccolta dati dei pazienti in terapia sostitutiva era demandato ai singoli centri di dialisi. I due sistemi non sono confrontabili, in quanto, con la vecchia modalità di raccolta dati, non venivano utilizzati algoritmi che tenessero conto della residenza e delle caratteristiche del paziente. Inoltre, i dati facevano riferimento al centro che svolgeva l'attività di dialisi e non all'azienda sanitaria di residenza.

Il registro permette di calcolare annualmente i tassi di incidenza e la prevalenza. Per una migliore fruibilità del dato e un confronto a livello nazionale delle misure epidemiologiche si moltiplica il tasso per milione persone (pmp); per standardizzare si utilizza il metodo diretto con la popolazione italiana dell'ultimo censimento.

**Risultati**

Dai dati riportati nella **Tabella** si evidenzia che nel 2014 i pazienti prevalenti in terapia sostitutiva renale sono 1.724, i casi incidenti 204. Nel corso dell'intero anno sono morti 176 pazienti.

Confrontando i risultati con il registro italiano (8) per il triennio 2011-13, il tasso di incidenza del Friuli Venezia Giulia, 157 pmp, è più basso di quello dell'Italia, 165 pmp; è, invece, più alto rispetto al dato annuale 2014 dell'Europa (9), che ha un'incidenza pari a 138 pmp.

**Tabella** - Distribuzione dei casi incidenti e prevalenti nelle aziende sanitarie del Friuli Venezia Giulia - 2014

Azienda di residenza	Popolazione Friuli Venezia Giulia 2014	Casi incidenti	Incidenza	Incidenza standardizzata*	Casi prevalenti	Prevalenza	Prevalenza standardizzata*	Decessi
Azienda sanitaria universitaria integrata di Trieste	236.186	46	194,70	155,40	379	1.604,6	1326,0	55
Bassa friulana-isontina	252.894	39	154,21	130,30	368	1.455,1	1284,5	35
Alto Friuli-Collinare-Medio Friuli	170.959	31	181,33	153,92	247	1.444,7	1276,7	14
Azienda sanitaria universitaria integrata di Udine	253.224	48	189,56	169,87	348	1.374,2	1245,4	39
Friuli occidentale	313.972	40	127,40	123,66	382	1.216,6	1165,9	33
<b>Totale Friuli Venezia Giulia</b>	<b>1.227.235</b>	<b>204</b>	<b>166,2</b>	<b>146,1</b>	<b>1.724</b>	<b>1.403,9</b>	<b>1258,4</b>	<b>176</b>

(\*) Standardizzazione diretta utilizzando come standard la popolazione italiana - censimento 2011

## Conclusioni

L'utilizzo di basi dati amministrative e l'applicazione di un algoritmo definito con i clinici e supportato dalla letteratura ha permesso di costruire un registro dei pazienti in terapia sostitutiva renale cronica, che cattura nella regione le persone con la stessa cronicità codificata secondo criteri standard e oggettivi, limitando i *bias* dovuti a differenze nel giudizio clinico del paziente. Questa metodologia utilizza informazioni già esistenti nel sistema informativo regionale e quindi permette di ottenere un registro di popolazione a bassi costi, pur garantendo la qualità del dato. I dati di prevalenza e incidenza del Friuli Venezia Giulia sono coerenti con quelli delle altre regioni (8). Non tutte le regioni hanno pubblicato i dati sul sito del registro italiano dialisi e nefrologia fino al 2014, per cui i valori sono stati confrontati solo con Emilia-Romagna, Lombardia e Piemonte. L'incidenza in queste regioni è rispettivamente di 153, 171 e 158 pmp rispetto al nostro di 166. Sul dato di prevalenza si nota una differenza sostanziale nella definizione del numeratore; nella nostra regione, così come in Piemonte, sono considerati tutti i pazienti in terapia sostitutiva renale cioè sia i pazienti dializzati sia quelli trapiantati, mentre Emilia-Romagna e Lombardia considerano solo i pazienti dializzati. Questo spiega i valori di prevalenza apparentemente diversi nelle quattro regioni: Piemonte 1.211 pmp, Friuli Venezia Giulia 1.403 pmp, Emilia-Romagna 730 pmp e Lombardia 753 pmp.

Il modello utilizzato per costruire il registro è potenzialmente replicabile anche in altre regioni, in quanto utilizza informazioni che vengono già, per norma, raccolte dai sistemi sanitari regionali.

Il registro dei pazienti in terapia sostitutiva renale si dimostra un utile strumento per la programmazione sanitaria a livello regionale e locale, poiché permette di monitorare questi pazienti, consentendo così di individuare l'eventuale variabilità geografica del fenomeno e di prevedere la distribuzione dei carichi di lavoro sul territorio. ■

## Riferimenti bibliografici

1. Lonati F, Scarcella C, Indelicato A, *et al.* La banca dati assistiti dell'ASL di Brescia: una metodologia basata su dati correnti per il monitoraggio delle patologie croniche e per la gestione delle risorse. *Epidemiologia e Prevenzione* 2008;(32)3:137-44.
2. Nordio M, Postorino M, Casino F, *et al.* Criteri di uniformità per la raccolta dei dati del Registro italiano di dialisi e trapianto. *Giornale Italiano Nefrologia* 2005;2:152-8.
3. Antonucci F, Camerini E, Feriani M, *et al.* Registro veneto di dialisi e trapianto - Report 2006-2007. *Giornale Italiano Nefrologia* 2009;S5-S56.
4. Conte F, Cappelli G, *et al.* Registro italiano dialisi e trapianto. Esperienza 1996-2001. *Giornale Italiano Nefrologia* 2004;6:561-7.
5. Lok C, Miller J, Fenton S (Ed.). 2009 Annual Report. The Renal Disease Registry (TRDR). Over a decade of experience. Chronic Kidney Disease and Dialysis within Ontario, 1999 to 2008.
6. UK Renal Registry. 18th Annual Report of the Renal Association. *Nephron* 2016;132(suppl. 1).
7. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(suppl 1):S1-266.
8. Società Italiana di Nefrologia. RIDT, Registro italiano di dialisi e trapianto. Rapporti regionali (<http://ridt.sin-italy.org/web/eventi/RIDT/index.cfm>).
9. ERA-EDTA Registry. ERA-EDTA Registry - Annual Report 2015. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics. Amsterdam: 2016.

## Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori del presente fascicolo dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

### Comitato scientifico, ISS

A. Bella, C. Donfrancesco, C. Faralli, A. Fila, L. Galluzzo, C. Giambi, I. Lega, L. Penna, P. Luzi, M. Maggini, S. Mallone, L. Nisticò, L. Palmieri, P. Barbariol, P. Scardetta, S. Spila Alegiani, A. Tavilla, M. Torre

### Comitato editoriale, ISS

P. De Castro, C. Faralli, M. Maggini, A. Spinelli

### Istruzioni per gli autori

[www.epicentro.iss.it/ben/come-preparare.asp](http://www.epicentro.iss.it/ben/come-preparare.asp)

e-mail: [ben@iss.it](mailto:ben@iss.it)