

Convegno di primavera dell'Associazione Italiana di Epidemiologia

AIE ASSOCIAZIONE
ITALIANA DI
EPIDEMIOLOGIA

Istituto Superiore di Sanità
Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute
Aula Pocchiarri
Viale Regina Elena, 299 Roma
17 - 18 maggio 2007



**L'INTEGRAZIONE DI ARCHIVI ELETTRONICI PER
L'EPIDEMIOLOGIA E LA SANITÀ PUBBLICA:
FINALITÀ E METODI**



***L'integrazione di flussi informativi sanitari
per la valutazione del rischio nell'ambito
dei farmaci***

Roberto Raschetti

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e
Promozione della Salute

A SURVEY OF 17,301 PRESCRIPTIONS ON FORM E.C.10

BY

D. M. DUNLOP, M.D., F.R.C.P.

Assisted by T. L. HENDERSON, M.B., Ch.B., M.R.C.P.Ed.,
and R. S. INCH, M.B., Ch.B., M.R.C.P.Ed.

(From the Department of Therapeutics, University of
Edinburgh, and the Clinical Laboratory, Royal Infirmary,
Edinburgh)

The relative frequency with which different drugs are prescribed and the form in which they are dispensed is always a matter of interest to a department of therapeutics. In consequence the offer of a large number of representative prescriptions for analysis was gladly accepted. These forms (E.C.10) had already been passed by the Pricing Bureau, and, so that the investigation should be entirely anonymous, the prescriber's name had been deleted before the prescriptions were submitted for analysis.

Material and Method

The prescriptions surveyed covered the month of September, 1949. They had previously been divided by the Prescribing Committee as coming from three main areas in England, the distinction between the areas being based on supposed social or financial differences. The areas were classified as follows: (1) prosperous residential; (2) industrial; and (3) mixed suburban. Each area included four to six districts of dissimilar geographic and administrative distribution. For example, the industrial-area represented industrial districts in the North, Midlands, and West of England. The choice of areas and the districts which they included were arranged by the Central Prescribing Committee in such a way as to ensure the widest possible scatter.

In each district the prescriptions came from one chemist only (four to six chemists per area). In consequence the number of doctors whose prescriptions are represented in this survey is smaller than we could have wished. As has been stated, the prescriptions were all anonymous, so that the exact number of doctors involved is impossible of computation, but is certainly not fewer than 140.

The number of E.C.10 forms submitted for analysis was 11,435, but as there were often several prescriptions on a single form the total number studied was 17,301. No practitioners' orders for stocks (Form E.C.10A) were submitted, and the survey gives no indication of the drugs dispensed personally by doctors.

All the information given on each form was tabulated on specially prepared sheets, each sheet containing 14 main headings and 45 subheadings. The information so derived was then transferred to punch cards. The prescriptions from each area were kept separate so as to allow of a comparison being made between them. Certain drugs which were only rarely prescribed were abulated on a separate sheet and were not transferred to punch cards. This latter group comprised 412 items, representing 18 different preparations.

TABLE I.—Absolute Figures and Percentages

	Area			Total
	Residential	Industrial	Mixed Suburban	
Proprietary ..	1,455 (27%)	1,323 (21%)	790 (14%)	3,568 (21%)
Non-proprietary ..	3,821 (73%)	4,985 (79%)	4,927 (86%)	13,733 (79%)

As might be expected, a much higher proportion of elegant and expensive proprietary preparations were prescribed in the prosperous residential than in the industrial area.

Conclusions

The study of a large number of prescriptions provokes certain reflections on the teaching of pharmacology and practical therapeutics in our medical schools.

It has been the object of this survey to present modern trends in prescribing in an objective and uncontroversial manner. While it is the aim of us all to give our patients the best treatment possible it is also our duty to consider the means at the country's disposal. Good prescribing is often economical prescribing, and it is not improbable that the rewards of thoughtfulness in this respect, will be enjoyed by both patient and doctor.

BMJ Feb 9, 1952

Fonti di dati record-based

Interesse rivolto alla utilizzabilità di archivi di dati che vengono generati automaticamente, ad esempio nel caso di "accesso" ai servizi sanitari, per finalità di ricerca sanitaria.

Questa potenzialità è stata esplorata sin dagli anni '90 partendo dalla realtà di Data Bases alimentati in funzione di "eventi" che avessero una rilevanza gestionale, per un utilizzo nelle aree :

della programmazione sanitaria

(la allocazione ottimale delle risorse);

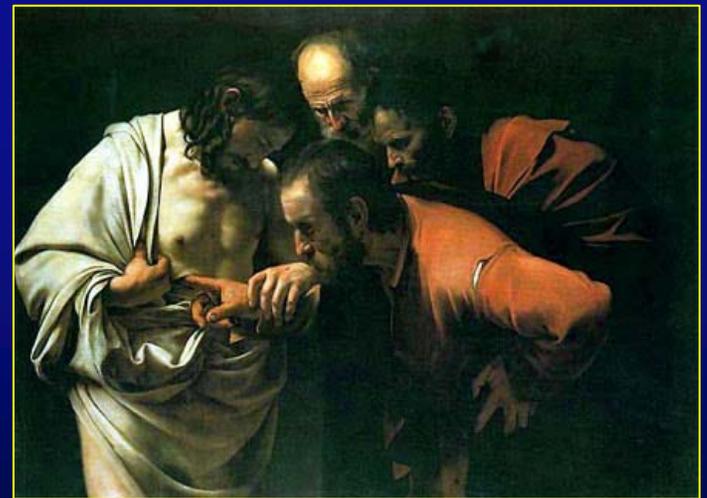
della valutazione degli interventi sanitari

(la conformità rispetto a standards);

della ricerca biomedica

(l'epidemiologia).

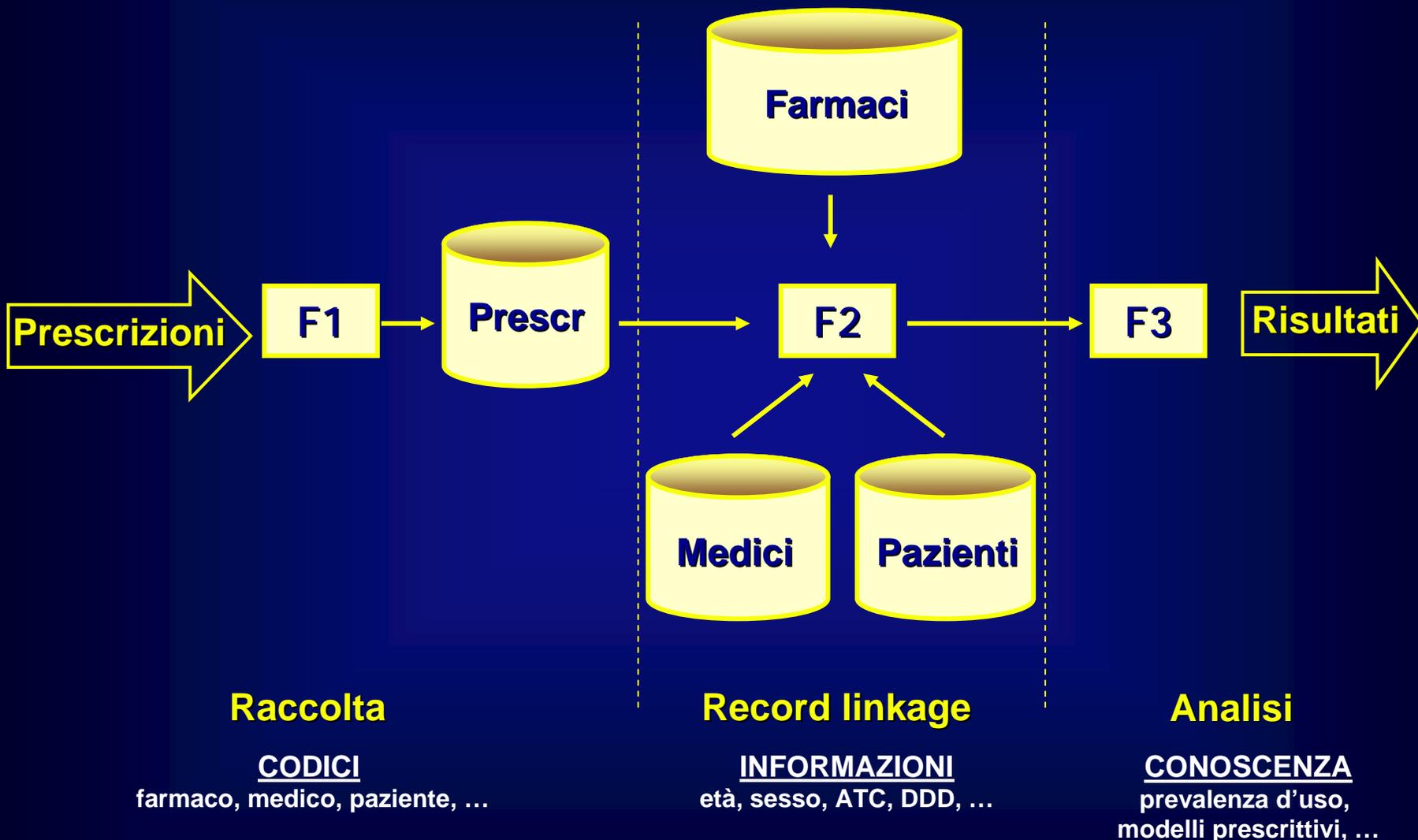
Il caso dei Farmaci



Eventi che regolano il processo di prescrizione



Funzioni principali di un sistema di monitoraggio



Profilo prescrittivo

La descrizione in termini temporali, qualitativi e quantitativi di una storia di prescrizione farmaceutica riferita ad un paziente e/o ad un medico.

La definizione dei profili di trattamento farmacologico in uno specifico periodo temporale T si articola su più elementi :

- le diverse sostanze utilizzate nel periodo T;**
- la copertura in giorni, per ogni sostanza, sulla base delle DDD e delle quantità (numero di confezioni prescritte) ;**
- la sequenza temporale con la quale sono prescritte le diverse sostanze ;**

Alcuni esempi applicativi

- ✓ Stima di prevalenza di patologie attraverso farmaci traccianti
- ✓ Valutazione del rischio (1) & (2)

Schemi usuali di trattamento

**Identificazione dei possibili
Principi Attivi**

Selezione delle prescrizioni

**Profili prescrittivi individuali
(matrici temporali)**

Modelli Osservati

J Clin Epidemiol Vol. 44, No. 12, pp. 1299-1307, 1991
Printed in Great Britain. All rights reserved

0895-4356/91 \$3.00 + 0.00
Copyright © 1991 Pergamon Press plc

**EPIDEMIOLOGICAL USE OF DRUG PRESCRIPTIONS AS
MARKERS OF DISEASE FREQUENCY: AN ITALIAN
EXPERIENCE**

**MARINA MAGGINI, STEFANIA SALMASO, STEFANIA SPILA ALEGIANI,
BRUNO CAFFARI and ROBERTO RASCHETTI**

Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanita, viale Regina Elena, 299,
00161 Roma, Italy

validazione



Stima della prevalenza di Parkinson

Acta Neurol Scand. 1995

- Residenti della Provincia di Roma;
- Periodo dello studio : 1986-1990 (prevalenza stimata a novembre 1990);
- Un paziente risultava incluso nello studio se aveva ricevuto una terapia "specificata" e "consistente" nei 5 anni considerati.
 - Specifica : almeno una prescrizione di levodopa e/o selegilina e una durata di almeno 6 mesi.
 - Consistente : un trattamento continuo con almeno il 30% del periodo coperto da prescrizioni AP.

Almeno 1 Pres. AP

97.379

70.608

26.771

Pres, "specifiche"

Durata \geq 6 mesi

11.622

15.149

Durata < 6 mesi

T/Pe \leq 0,30

2.146

9.476

T/Pe > 0,30

Validazione

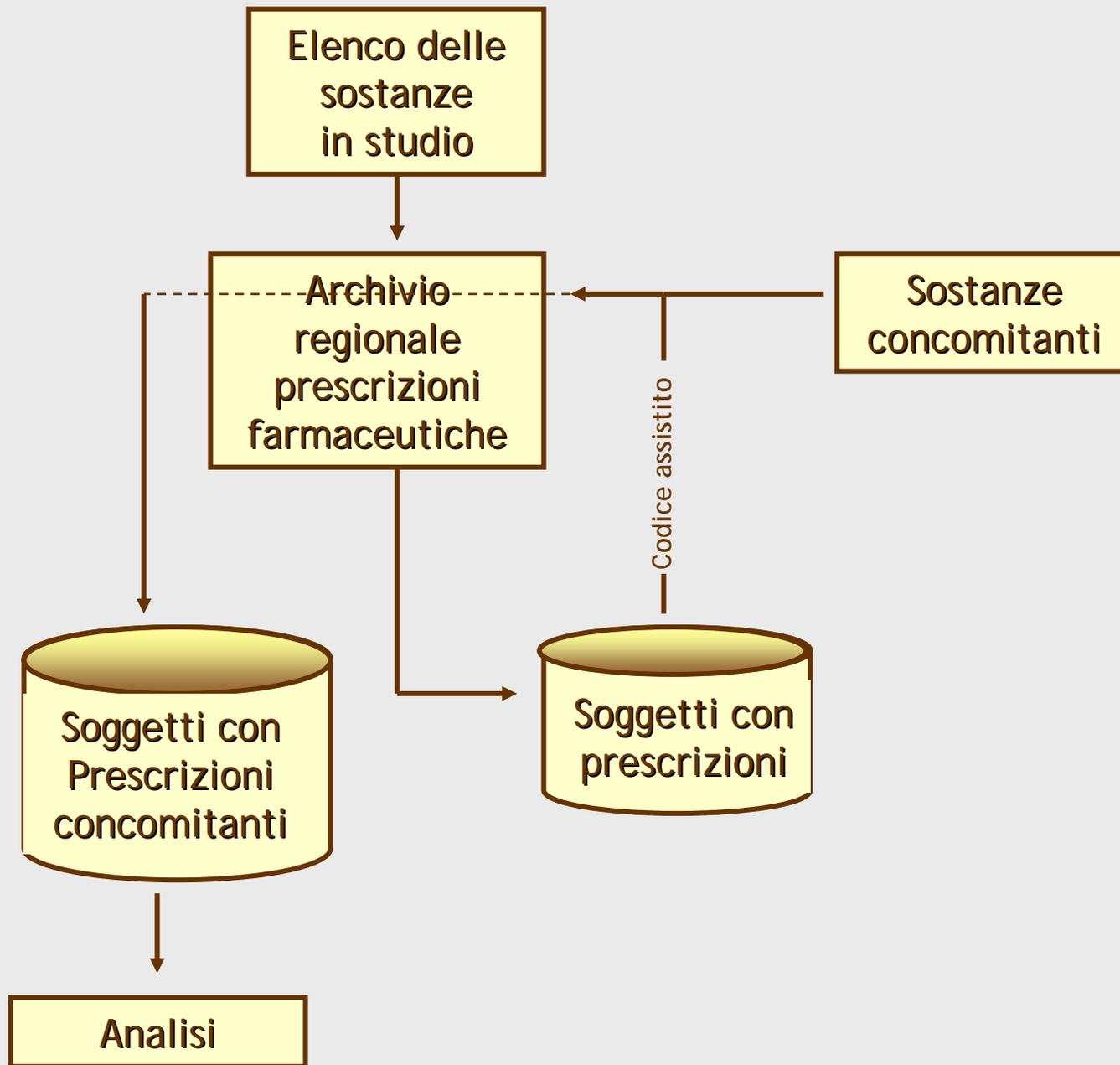
Clin. Neuroscienze

Stima della prevalenza : $173,5 \times 100.000$

La valutazione del rischio (1)

Rischi potenziali :

co-prescrizione di farmaci controindicati



Un Problema

La cisapride è un farmaco che era indicato per trattamento dei disturbi dispeptici postprandiali, trattamento sintomatologico della gastroparesi, reflusso gastro-esofageo (anche nei bambini).

USA

1993-96: 57 segnalazioni di aritmie (4 fatali)

- il 50% associato ad assunzione di macrolidi e antifungini
- dechallenge positivo

1995-98: 2 "dear doctor letter"

2000: 341 segnalazioni di aritmie (80 fatali)

Europa

1998-2000: UK 60 segnalazioni (aritmie, prolungamento QT)

Italia

2000: la sottocommissione di farmacovigilanza chiede all'ISS una valutazione dell'uso in Italia

Metodi

Sono stati inclusi nella coorte tutti i residenti della regione Umbria con almeno una prescrizione di cisapride durante il periodo 1 Febbraio 1996 -30 Novembre 1999.

Per ciascun membro della coorte sono state estratte tutte le prescrizioni di farmaci potenzialmente in grado di prolungare l'intervallo QT o di inibire il citocromo CYP3A4 (antifungini, macrolidi, betabloccanti, ecc).

Sono state ricostruite le matrici temporali di prescrizione identificando, per ogni soggetto, un qualsiasi ciclo di farmaci controindicati parzialmente o totalmente coincidente con un ciclo di cisapride

Table. Annual Prevalence of Cisapride Use in the Umbria Region and Overlapping Prescriptions of Contraindicated Drugs*

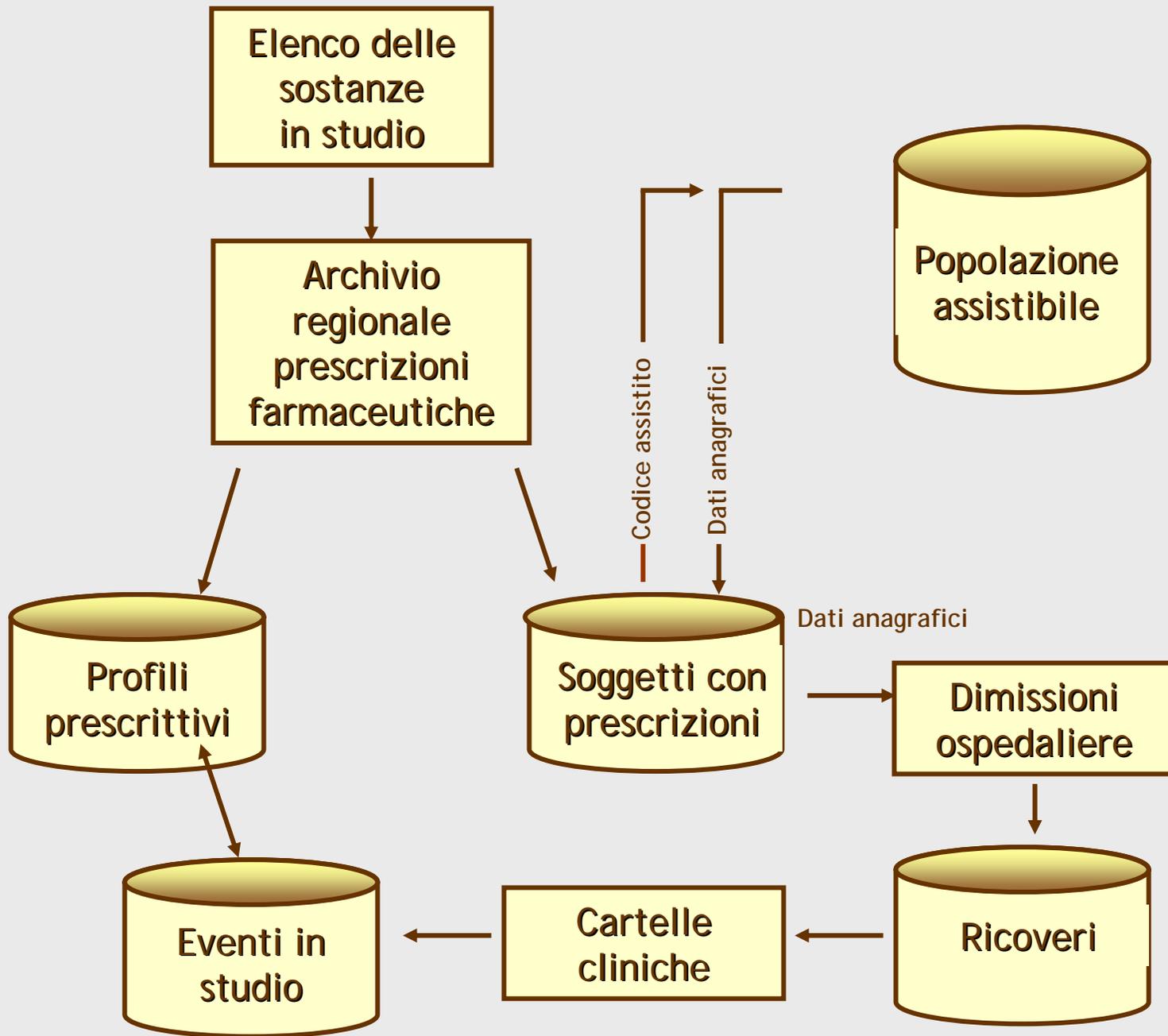
Age Group, y	1996		1997		1998		1999	
	Prevalence, No. (%)	Overlapping, %						
0-1	277 (42.2)	1.4	329 (50.2)	2.4	466 (71.0)	0.9	413 (63.0)	1.2
2-14	369 (4.2)	4.1	394 (4.5)	4.8	376 (4.3)	3.2	299 (3.4)	2.3
15-44	6338 (19.5)	3.6	6365 (19.5)	4.4	6724 (20.6)	4.3	5992 (18.4)	4.7
45-69	11 708 (43.8)	5.4	12 429 (46.4)	6.1	13 214 (49.4)	6.5	12 199 (45.6)	6.0
≥70	7315 (50.9)	6.6	8596 (59.8)	7.7	9732 (67.8)	7.8	10 101 (70.3)	8.6
All ages	26 007 (31.3)	5.2	28 113 (33.8)	6.1	30 512 (36.7)	6.3	29 004 (34.9)	6.5

*Prevalence of use (per 1000 inhabitants) was calculated as the number of individuals receiving at least 1 cisapride prescription during the year divided by the total number in the respective age class in the Umbrian population. Overlapping is expressed as the percentage of patients receiving overlapping prescription of cisapride and contraindicated drugs divided by the number of patients to whom cisapride prescriptions were issued.

Quale consapevolezza da parte dei medici ?

La valutazione del rischio (2)

Quantificazione dei rischi :
Studi di Farmacoepidemiologia





-  Esposizione ai trattamenti in studio
-  Periodi di non trattamento

Un Problema

Marzo-Maggio 2002 : Finlandia e Spagna sospendono la commercializzazione della nimesulide per un'alta frequenza di reazioni epatotossiche.

Stima dell'aumento di rischio di epatotossicità associato all'uso corrente di FANS (vs non uso)

Confronto del rischio associato a nimesulide con quello associato ad altri FANS

Papers



Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs

Giuseppe Traversa, Clara Bianchi, Roberto Da Cas, Iosief Abraha, Francesca Menitti-Ippolito, Mauro Venegoni

Department of
Epidemiology,
National Institute of
Health, Viale
Regina Elena 299,
00161 Rome, Italy
Giuseppe Traversa
senior epidemiologist

Clara Bianchi
statistician
Roberto Da Cas
data manager
Francesca
Menitti-Ippolito
senior epidemiologist

Regional Health
Authority of the
Umbria Region,
06124 Perugia, Italy
Iosief Abraha
epidemiologist

Department of
Internal Medicine,
Fabriziozzi-Bi
Hospital, 20121
Milan, Italy

Mauro Venegoni
lead
Correspondence to:
G Traversa
giuseppe.traversa@iss.it

BMJ 2003;327:18-22

Abstract

Objective To estimate the risk of acute hepatotoxicity associated with nimesulide compared with other non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Design Retrospective cohort and nested case-control study.

Setting Umbria region, Italy.

Participants 400 000 current, recent, and past users (almost 2 million prescriptions) of non-steroidal anti-inflammatory drugs between 1 January 1997 and 31 December 2001.

Main outcome measures Admissions to hospital for acute non-viral hepatitis and incidence of all hepatopathies and liver injury among users of nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Results Current use of non-steroidal anti-inflammatory drugs was associated with a 1.4 (95% confidence interval 1.0 to 2.1) increased risk of hepatopathy compared with past use. In current users of nimesulide the rate ratio for all hepatopathies and more severe liver injury was 1.5 (0.7 to 2.3) and 1.9 (1.1 to 3.8), respectively.

Conclusion The risk of liver injury in patients taking nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs is small.

ibuprofen—but prescription only non-steroidal anti-inflammatory drugs are often purchased privately.

Drug use was defined as current according to the duration of the prescription (in defined daily doses) plus two weeks; recent for the 90 days after the end of the current period; and past use for the days up to 12 months after the prescription date. If a new prescription of the same drug occurred during the current period, time of use continued to accumulate in the particular category. When different non-steroidal anti-inflammatory drugs were dispensed in consecutive overlapping intervals of current use, time after the new prescription was allocated to the mixed use category.

Potential cases were all admissions to hospital for acute non-viral hepatitis. Codes were retrieved for main or secondary diagnoses according to ICD-9 (international classification of diseases, 9th revision) from the regional archive of hospital discharges; hepatitis, unspecified (573.3), acute and subacute necrosis of liver (570), other specified disorders of biliary tract (576.8), other specified disorders of liver (573.8), unspecified disorders of liver (573.9). No information was available on patients admitted to hospital outside the Umbria region.

Information on medical history, concomitant clinical conditions, drug use during the six weeks before admission, and laboratory data were collected from the

Disegno dello studio:	<i>Studio di coorte retrospettivo</i> <i>Caso-controllo nested</i>
Popolazione:	residenti nella regione Umbria
Periodo in studio:	1997-2001

Definizione degli Esiti

Eventi potenziali: ricoveri incidenti per epatite acuta non virale (ICD-9 573.3, 570, 576.8, 573.8, 573.9)

Validazione degli eventi: revisione delle cartelle cliniche

Eventi in studio: definiti sulla base di informazioni cliniche (es. valori dei test epatici al momento del ricovero)

Selezione dei ricoveri

Ricoveri incidenti nel periodo
di osservazione

819



Ricoveri eleggibili

651



Ricoveri validati

568 (87%)



Ricoveri inclusi nell'analisi

176 (31%)

Ricoveri esclusi
automaticamente per
tumore concomitante

168

Ricoveri esclusi dopo
revisione

392 (69%)

Definizione dell'esposizione

Uso corrente

durata della prescrizione (sulla base delle dosi definite die) più 14 giorni

Uso recente

90 giorni seguenti il periodo corrente

Non uso

giorni seguenti il periodo recente fino al completamento di 12 mesi

Riflessioni conclusive

- ✓ Aspetti tecnici
- ✓ Aspetti relativi alla privacy
- ✓ Navigabilità/accessibilità

The book of life

“Each person in the world creates a book of life. This book starts with birth and ends with death. Its pages are made up of the records of the principal events in the life. **Record linkage** is the name given to the process of assembling the pages of this book into a volume”

HL Dunn, 1946. Record Linkage. *Am. J Public Health, 36, 1412-1416*

“Do you,
Tax File
Number
442B/11722,
take Tax
File Number
5572A/
32718...”

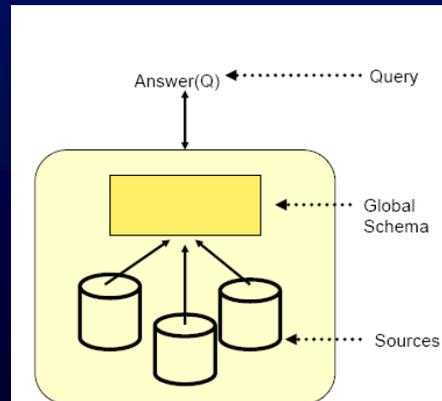


Integrazione dei dati

L'integrazione dei dati è la capacità di combinare dati contenuti in diverse fonti (ad es. sistemi amministrativi/clinici) consentendo agli utilizzatori di interagire con esse come se fossero una singola, omogenea risorsa.

Datawarehouse : I dati provenienti dalle diverse sorgenti vengono estratti, trasformati e caricati in un unico data base.

Data Integration : I dati restano nelle loro locazioni originarie, e vengono implementate delle "viste" per la risoluzione dei diversi problemi interpretativi.



La Privacy

L'integrazione dei dati amplia il contenuto informativo riguardante i singoli individui al di là delle informazioni che hanno consapevolmente fornito;

Le informazioni sono utilizzate per finalità diverse da quelle per le quali sono stati originariamente ottenuti i dati di partenza;

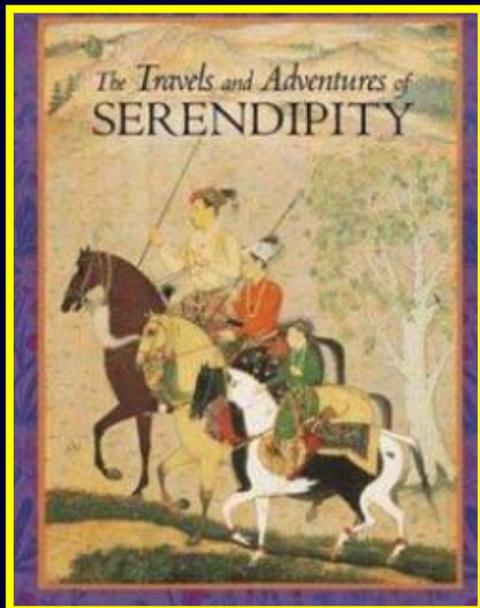
Complessivamente vi sono maggiori rischi riguardanti la confidenzialità e la privacy

Navigabilità

I principali motivi di interesse risiedono nelle grandi dimensioni delle popolazioni di riferimento, nella sistematicità nei processi di acquisizione e nella loro integrabilità che consentono di aumentarne il contenuto informativo.

livelli di copertura: quali sono i livelli di copertura delle popolazioni target e, più precisamente, quali sono le caratteristiche dei soggetti non inclusi?

qualità dei dati: è lecito attendersi che solo i dati che hanno un diretto impatto sul processo gestionale abbiano un livello di qualità alto e controllabile.



La navigabilità in insiemi eterogenei di dati personali a carattere sanitario non deve tradursi nella serendipicità tipica della navigazione in Rete, ma deve essere regolata da precisi protocolli di studio.

Valenza regolatoria