

LAVORO ORIGINALE

Modello valutativo dell'effetto sulla co-prescrizione di gastroprotettori osservato durante il trattamento dell'artrosi con Rofecoxib

Evaluation model of the effect of Rofecoxib on the co-prescription of gastroprotective agents observed during the treatment of osteoarthritis

P. Russo¹, A. Capone², G. Baio³, M. Di Martino⁴, L. Degli Esposti⁴, S. Buda⁴,
E. Degli Esposti⁵, L. Caprino¹

¹Dipartimento di Fisiologia Umana e Farmacologia, Università di Roma "La Sapienza";

²Outcomes Research Engineering Consultancy; ³Gruppo di ricerca EPRIS, Università di Firenze; ⁴Clicon S.r.l., Health, Economics, and Outcome Research, Ravenna; ⁵Azienda Unità Sanitaria Locale 110 di Ravenna

SUMMARY

Objective: This study was conducted to define an evaluation model to estimate changes in the co-prescription of gastroprotective agents (GPAs) induced by rofecoxib in the treatment of osteoarthritis (OA).

Methods: On the basis of a cross-linking information, which were stored in different administrative and clinical databases, a multivariate regression analysis was used to develop the model. Data were collected by 30 general practitioners of the Local Health Unit of Ravenna (middle-north of Italy).

Results: The study population consisted of 2,944 patients treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and 487 treated with rofecoxib. Patients treated with rofecoxib generally presented a higher number of gastrointestinal damage risk factors and also a lower level of GPAs co-prescription compared to those treated with NSAIDs. Including in the model variables such as type of anti-inflammatory treatment (NSAIDs or rofecoxib), gender, age by class, previous hospital admissions due to gastrointestinal complications, number of different NSAIDs used, and prescription of corticosteroids, the regression equation and its coefficients were identified. A non-linear relationship between the percentage of patients treated with rofecoxib and the relative reduction of GPAs co-prescription was found. It has been estimated the basis of the registered percentage of patients treated with rofecoxib (17,6%) adjusting for gastrointestinal damage risk factors, and on a 63% (IC95%: 55%-70%) relative reduction of GPA use with rofecoxib with respect to NSAIDs was estimated.

Conclusions: Based on data collected in the clinical practice after the introduction of rofecoxib, a model evaluating the relationship between the frequency of its use in the OA population and the expected reduction of GPAs, has been developed.

Reumatismo, 2002; 54(4):331-339

INTRODUZIONE

L'osteartrosi (OA) è la manifestazione più frequente tra le patologie articolari, con una prevalenza correlata all'aumento dell'età media della popolazione (1). È una patologia cronico-degenerativa e invalidante, che riduce la qualità di vita dei pazienti affetti (2-4). La farmacoterapia dell'OA rappresenta un argomento di crescente rilevanza,

sia perché l'OA è tra le prime cause di inabilità temporanea e permanente (5, 6), sia in ragione della sua prevalenza che in Italia è stimata in un range compreso tra il 10 e il 18% (7, 8), in linea con quanto registrato in altri paesi industrializzati (9). I farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) sono le sostanze più impiegate nel trattamento sintomatico dell'OA. Tuttavia, per effetto della ridotta selettività di inibizione delle cicloossigenasi (COX) 1 e 2, i FANS convenzionali possono indurre effetti indesiderati a carico dell'apparato gastrointestinale superiore (10, 11). Per questo motivo il trattamento dell'artrosi con FANS si associa frequentemente alla prescrizione di farmaci gastroprotettori (GP), come H₂-antagonisti, inibitori

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Pierluigi Russo, Dipartimento di Fisiologia Umana e Farmacologia, Università di Roma "La Sapienza"
e-mail: pierluigi.russo@uniroma1.it

di pompa protonica, antiacidi, misoprostolo, sucralfato. Nei paesi europei, la percentuale di co-prescrizione per GP oscilla in un intervallo compreso tra il 21% della Gran Bretagna (12) e il 50% della Spagna (13).

Di recente sono stati introdotti in commercio nuovi composti anti-infiammatori che inibiscono specificamente la COX di tipo 2 (COXIBs i.e., celecoxib e rofecoxib), ritenuto uno dei principali enzimi che portano alla sintesi di mediatori flogistici (14). Tali sostanze, in conseguenza della loro farmacodinamica, dovrebbero esercitare un effetto antiinfiammatorio analogo a quello dei FANS convenzionali con un migliore profilo di tollerabilità gastrointestinale (15-18). L'introduzione dei COXIBs nella pratica clinica dovrebbe aver generato sia una riduzione dell'uso dei GP, sia una riduzione dell'incidenza degli effetti avversi gastrointestinali.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di definire un modello valutativo della co-prescrizione di gastroprotettori impiegati durante il trattamento dell'OA, effettuato sia con FANS convenzionali che con rofecoxib. Tale modello è stato strutturato sulla base di dati osservati nella pratica clinica reale, registrati nella ASL 110 di Ravenna.

MATERIALI E METODI

In questo studio, mediante incrocio di dati amministrativi e clinici, è stato analizzato l'impiego dei GP nei pazienti trattati con FANS convenzionali o rofecoxib. Con questo intento, sono state esaminate e confrontate le prescrizioni di tali farmaci, prima e dopo l'introduzione di rofecoxib, in una stessa popolazione di medici di medicina generale (MMG) e dei rispettivi assistiti.

Il database di questo studio è stato in precedenza analizzato con differenti finalità, in particolare per definire la farmacoutilizzazione dell'OA e l'impatto economico generato dall'introduzione di rofecoxib (19).

In primo luogo, sono stati esaminati i dati registrati in un archivio strutturato per raccogliere le informazioni derivanti dalla pratica clinica della medicina generale. L'archivio, in effetti, contiene le informazioni generate elettronicamente da un campione rappresentativo di 30 MMG, corrispondente al 9.4% del totale dei MMG operante nell'ASL 110 di Ravenna. I medici sono tutti quelli dotati della strumentazione informatica rispondente a parametri tecnici predefiniti per ga-

rantire l'inserimento e la trasmissione automatica dei dati in un server appositamente dedicato. Ogni singolo atto prescrittivo compiuto dai medici è registrato e contribuisce a costruire una memoria longitudinale individuale. Nell'archivio dei MMG sono contenute, infatti, anche informazioni che caratterizzano il paziente (abitudine al fumo, massa corporea, rischio cardiovascolare, patologie concomitanti).

In un secondo momento, i dati della medicina generale sono stati incrociati con quelli contenuti negli archivi dell'ASL che sono stati strutturati con finalità amministrative (database anagrafico, farmaceutico e nosologico).

L'ASL di Ravenna, in qualità di terminale finanziario del SSN, ha predisposto una rete informativa per misurare il volume di spesa relativo al rimborso da corrispondere alle farmacie per i farmaci dispensati ai propri assistiti. Il database farmaceutico, in cui si registrano tutte le prescrizioni inoltrate dalle farmacie per i farmaci rimborsati, è attivo dal 1 gennaio 1996 e contiene le seguenti informazioni: codice sanitario individuale del paziente, codice del medico prescrittore, codice ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) del farmaco acquistato, numero delle confezioni prescritte, numero delle unità per confezione e relativo dosaggio, data di compilazione della prescrizione.

Per ogni singolo paziente è stato, quindi, possibile effettuare un'analisi retrospettiva degli eventi sanitari occorsi. Infatti, sulla base del codice sanitario individuale, possono essere formulate opportune interrogazioni incrociate del database anagrafico (anch'esso attivo dal 1 gennaio 1996) con quello farmaceutico o dei MMG. In tale modo, il quadro longitudinale delle informazioni individuali si completa con l'integrazione dei dati relativi alla nascita e al sesso.

La coorte degli assistiti dai 30 MMG era costituita da 33.898 pazienti, corrispondenti al 9.7% dell'intera popolazione afferente all'ASL di Ravenna, che conta circa 350.000 residenti.

L'analisi delle eventuali prescrizioni di GP relative al periodo antecedente all'introduzione di rofecoxib è stata condotta in tutti i pazienti assistiti dai 30 MMG con diagnosi confermata di artrosi (codifica ICD-9), nei quali era stato istituito un trattamento con FANS convenzionali nel periodo compreso tra il 1 Gennaio 1999 e il 30 Giugno 2000 (Fig. 1).

Per quel che concerne il periodo successivo all'introduzione di rofecoxib (avvenuta il 1 Luglio 2000), l'analisi è stata condotta negli stessi pazienti assistiti dai 30 MMG, con una diagnosi conferma-

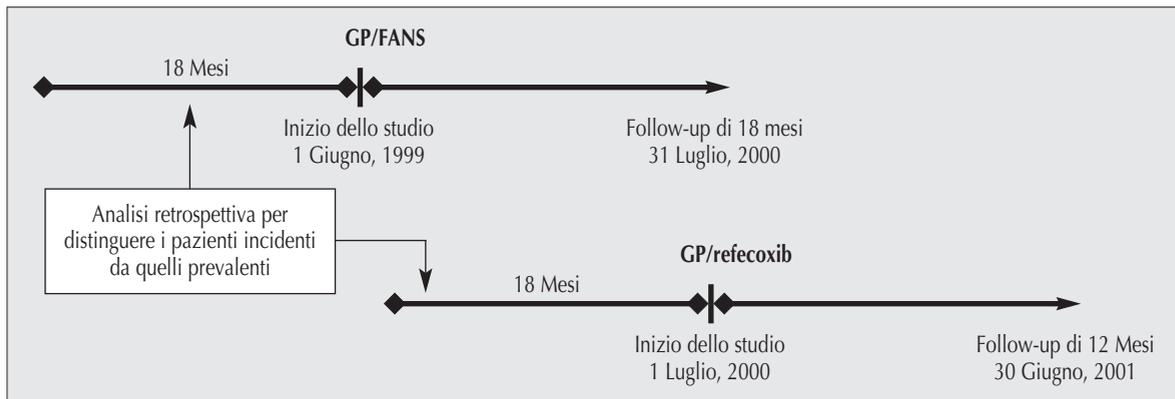


Figura 1 - Disegno dello studio (GP = farmaci gastroprotettori).

ta di artrosi, nel periodo compreso tra il 1 Luglio 2000 e il 30 Giugno 2001 (Fig. 1).

Per identificare i casi incidenti e quelli prevalenti, in tutti i pazienti artrosici inclusi nello studio, sono state considerate le prescrizioni per FANS convenzionali ricevute nei 18 mesi che hanno preceduto il rispettivo periodo di osservazione nei due gruppi di trattamento.

Il criterio di eleggibilità per le analisi di farmacotizzazione dei gastroprotettori è stato stabilito in funzione della presenza di prescrizioni multiple per FANS convenzionali o rofecoxib, sia nei casi prevalenti che in quelli incidenti. I pazienti con una prescrizione singola sono stati tutti esclusi, per evitare l'effetto confondente indotto da una prescrizione aleatoria.

Metodi statistici. L'effetto di variabili continue è espresso come valore medio \pm deviazione standard e la differenza tra le medie è stata analizzata mediante il *t*-test per campioni indipendenti. Per i confronti tra variabili categoriali è stato utilizzato il test del Chi-quadro, mentre nel caso di confronto tra proporzioni è stato eseguito uno Z-test. Tutti i valori di *p* erano a due code e il valore soglia della significatività corrispondeva a 0,05. Con l'obiettivo di strutturare un modello valutativo del dato di co-prescrizione di GP, è stata utilizzata una procedura di regressione logistica multivariata. Le variabili di controllo considerate nel modello sono state: il trattamento con rofecoxib o con FANS, l'età (raggrupata in classi omogenee), il sesso, la presenza di precedenti ricoveri per motivi gastrointestinali, l'uso di corticosteroidi, il numero di FANS differenti assunti. In altri termini, tutte quelle variabili che sono state riconosciute come fattori di rischio di gastrolesività associata al trattamento con FANS (20-23). Per valutare gli effetti delle variabili di controllo sul-

la co-prescrizione è stata adottato il metodo *backward*. Tale approccio consiste nel considerare inizialmente un insieme di regressori e di valutare l'apporto di ciascuna covariata in termini di influenza sulla variabilità della quantità di interesse. Successivamente, per ogni iterazione della procedura di stima dei parametri, vengono mantenute all'interno dell'equazione di regressione solo le variabili di controllo che si dimostrano sufficientemente correlate con la variabile risposta. Al termine della procedura, è possibile ottenere una funzione che lega la variabile di interesse (risposta) ad un insieme di covariate altamente significative.

A partire dalla probabilità di co-prescrizione di GP con rofecoxib o con FANS, stimata in funzione delle variabili di controllo che si dimostrano significative, viene calcolata la riduzione del rischio relativo (RRR) di co-prescrizione per GP associata alla terapia con rofecoxib.

In particolare, mantenendo fisse le altre covariate ai valori medi individuati nella popolazione considerata e variando la proporzione di pazienti trattati con rofecoxib, è possibile valutare la robustezza del modello rispetto alle variazioni dei parametri considerati. Gli intervalli di confidenza al 95% della RRR di co-prescrizione di GP sono stati calcolati utilizzando il metodo bootstrap (24). Tale metodologia consiste nell'utilizzare il campione osservato come base di partenza per un processo di ricampionamento che, generando un numero elevato di campioni con la stessa struttura probabilistica, permette di derivare una stima della distribuzione della misura di interesse.

Sulla base di 1.000 simulazioni bootstrap, è stato possibile stimare la variabilità del valore di co-prescrizione di GP e stabilire l'intervallo di confidenza. Le analisi statistiche sono state eseguite con SPSS-Windows versione 10.1 (SPSS Inc., Chicago, USA) (25).

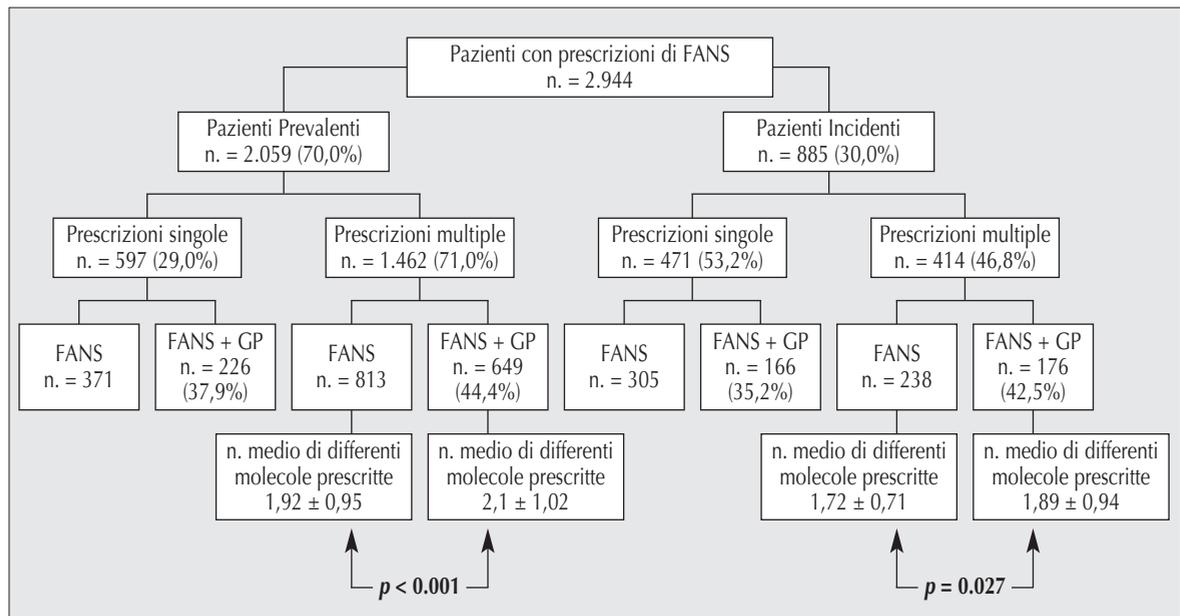


Figura 2 - Diagramma di flusso della farmacoutilizzazione dei gastroprotettori (GP) nei pazienti affetti da osteoartrite e trattati con FANS convenzionali.

RISULTATI

Il numero di soggetti con OA trattati con FANS convenzionali sono stati 2.944, di cui 2.059 (corrispondenti al 70%) risultavano prevalenti e 885 (30%) incidenti (Fig. 2). I pazienti esposti al rofe-

coxib sono stati 487 con una proporzione di casi prevalenti ed incidenti identica a quella riscontrata nel gruppo FANS (Fig. 3).

In tabella I sono riportate le caratteristiche demografiche dei pazienti per i due gruppi di trattamento. L'età media dei pazienti trattati con rofecoxib è

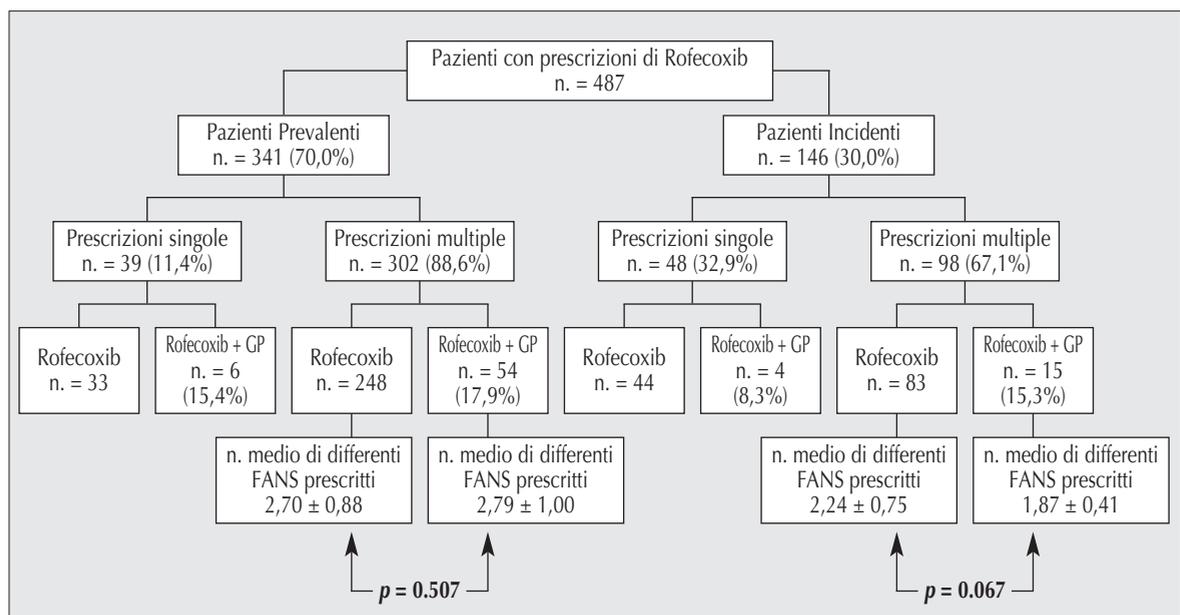


Figura 3 - Diagramma di flusso della farmacoutilizzazione dei gastroprotettori (GP) nei pazienti affetti da osteoartrite e trattati con rofecoxib.

Tabella I - Caratteristiche demografiche dei due gruppi di pazienti con diagnosi ICD-9 di osteoartrite.

	FANS	Rofecoxib	Valore di p
Numero di pazienti Età media (DS)	2.944 68 (12)	487 70 (11)	<0,05 ^a
Distribuzione per fasce d'età (%)			
≤ 49	202 (6,9)	15 (3,1)	
50-64	832 (28,2)	109 (22,4)	
≥ 65	1.910 (64,9)	363 (74,5)	
Totale	2.944 (100,0)	487 (100,0)	<0,001 ^b
Sesso (%)			
Maschi	953 (32,4)	115 (23,6)	
Femmine	1.991 (67,6)	372 (76,4)	
Totale	2.944 (100,0)	487 (100,0)	<0,001 ^b
Numero medio di molecole antiinfiammatorie per paziente (DS)	1,61 (0,9)	2,31 (1,2)	<0,05 ^a
Prescrizioni (%)			
Singole	1.068 (36,3)	87 (17,9)	
Multiple	1.876 (63,7)	400 (82,1)	
Totale	2.944 (100,0)	487 (100,0)	<0,001 ^b
^a t-test per campioni indipendenti			
^b test del Chi-quadro			

risultata significativamente più alta e maggiormente rappresentata nella fascia d'età sopra i 65 anni. La composizione del rapporto maschi/femmine era in linea con i dati epidemiologici dell'OA; tuttavia è stata evidenziata una significativa preponderanza di donne nel gruppo rofecoxib. In media, i pazienti del gruppo rofecoxib erano esposti ad un numero significativamente maggiore di molecole anti-infiammatorie differenti ed, inoltre, l'assegnazione dei pazienti al trattamento ripetuto (prescrizioni multiple) è stata significativamente più frequente rispetto a quella dei pazienti del gruppo FANS (82,1% vs 63,7%, $p < 0,001$).

Dall'analisi comparata delle figure 2 e 3 emerge che l'introduzione del rofecoxib ha determinato una riduzione della frequenza di uso dei GP. Infatti, tra i pazienti trattati con FANS convenzionali e che hanno ricevuto prescrizioni multiple di anti-infiammatori, la frequenza di impiego dei GP è stata rispettivamente del 42,5% nei pazienti incidenti e del 44,4% nei prevalenti. Invece nel gruppo di pazienti trattati con rofecoxib la frequenza è stata rispettivamente del 15,3% nei pazienti incidenti e del 17,9% nei prevalenti.

Inoltre, contrariamente a quanto osservato con il rofecoxib, nel gruppo FANS convenzionali, il numero medio di molecole anti-infiammatorie nei pazienti che ricevevano anche un GP era signifi-

cativamente superiore a quello riscontrato nei pazienti che non ricevevano alcuna gastroprotezione (Fig. 2).

La riduzione relativa della co-prescrizione di GP, osservata in seguito alla introduzione del rofecoxib, è stata del 64% nei pazienti incidenti [intervallo di confidenza (IC) al 95%: dal 42 al 78%; $p < 0,001$] e del 60% nei prevalenti (IC al 95%: dal 48 al 69%; $p < 0,001$). Complessivamente la riduzione della co-prescrizione di GP è stata del 61% (IC al 95%: dal 51 al 68%; $p < 0,001$).

In figura 4 è mostrato il confronto tra le distribuzioni delle frequenze di co-prescrizione di GP nei due gruppi di trattamento per fascia d'età, nei pazienti che ricevono prescrizioni multiple. Indipendentemente dall'età, la co-prescrizione di GP nei pazienti trattati con rofecoxib è sempre inferiore rispetto a quella registrata durante il trattamento con FANS convenzionali e l'area delimitata dalle due curve (ossia la differenza percentuale) risulta sostanzialmente omogenea.

In figura 5 sono mostrati i risultati del modello valutativo della probabilità di riduzione relativa della co-prescrizione di GP al variare della percentuale di pazienti trattati con rofecoxib rispetto al totale. In particolare, la procedura di regressione logistica multivariata è stata esplicitata nella seguente forma funzionale:

Figura 4 - Distribuzioni delle frequenze di co-prescrizione di gastroprotettori (GP) per fascia d'età nei due gruppi di trattamento.

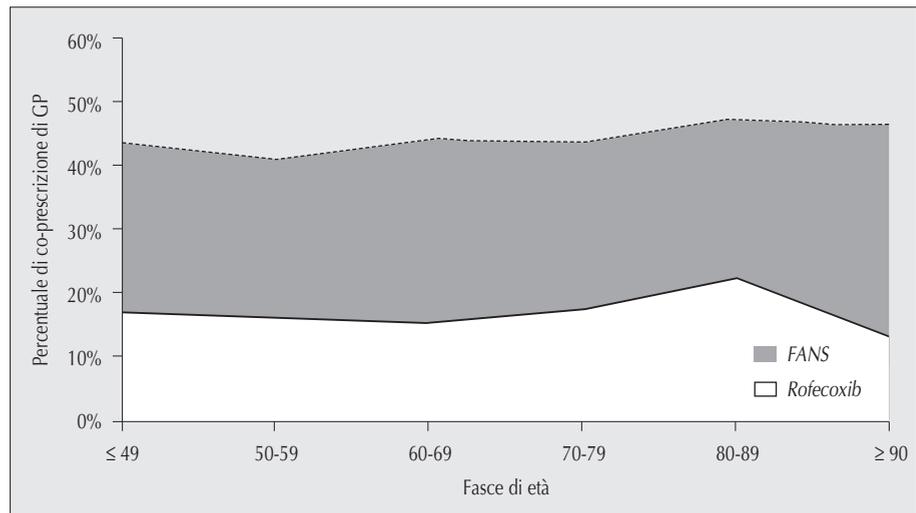
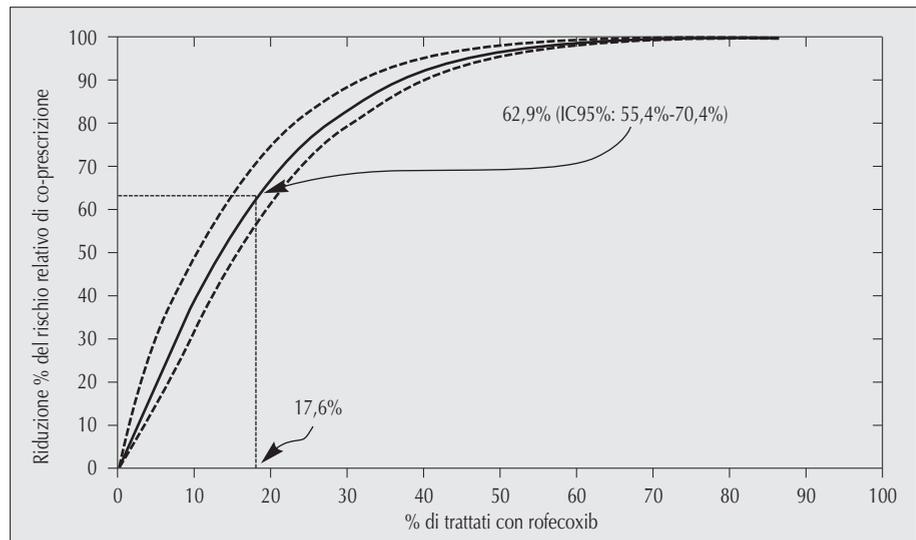


Figura 5 - Risultati del modello valutativo della riduzione relativa della co-prescrizione di gastroprotettori in funzione della percentuale di pazienti trattati con rofecoxib.



$$\Pr(GP) = \frac{\exp(b_1 Trt + b_2 Sesso + b_3 Et\grave{a} + b_4 Ric + b_5 NFANS + b_6 Cort)}{1 + \exp(b_1 Trt + b_2 Sesso + b_3 Et\grave{a} + b_4 Ric + b_5 NFANS + b_6 Cort)}, [1]$$

dove $\Pr(GP)$ rappresenta la probabilità di co-prescrizione di GP, Trt rappresenta la variabile descrittiva del trattamento ricevuto nella popolazione (che assume valore 0, qualora il paziente sia trattato con FANS, e valore 1, se trattato con rofecoxib; tale molecola è considerata come farmaco di riferimento). A livello aggregato sull'intero campione di pazienti analizzati, le altre variabili sono fissate ai valori medi osservati nel campione di riferimento e, pertanto, rappresentano, rispettivamente, la proporzione di maschi/femmine e di corticosteroidi conte-

stualmente assunti (Cort), i valori medi di ogni classe di età, i precedenti ricoveri per motivi gastrointestinali (Ric) e il numero di differenti FANS utilizzati (NFANS). In tabella II sono riportati i valori dei coefficienti di regressione stimati b_1, \dots, b_5 .

È stata quindi calcolata la riduzione del rischio relativo, al variare della proporzione di pazienti trattati nella popolazione di riferimento. In particolare, si ha che:

$$RRR(i) = 100 \times \left[1 - \frac{\Pr(GP | Rofecoxib = i)}{\Pr(GP | FANS)} \right] [2].$$

Le due probabilità condizionate che compongono la [2] sono ricavate imponendo nella [1] il termine $Trt = i\%$ dei trattati e $Trt = 0$ rispettivamente nel ca-

Tabella II - Coefficienti dell'equazione di regressione relativa al modello valutativo della riduzione della co-prescrizione di gastroprotettori.

Variabile di controllo	Coefficiente	Valore di p
Trattamento	-1,4047	< 0,001
Sesso	-0,1727	< 0,001
Età in classi	-0,1565	< 0,010
Precedenti ricoveri	1,3467	< 0,050
Numero di FANS	0,0938	< 0,050
Assunzione di corticosteroidi	0,3870	< 0,050

so del trattamento con rofecoxib e con FANS. La curva è stata costruita sulla base dei dati relativi ai soli pazienti con prescrizioni multiple ed è stata corretta per tutte le variabili riportate in tabella II.

Nella popolazione esaminata, il rapporto tra la somma dei 302 pazienti prevalenti con i 98 pazienti incidenti che hanno ricevuto prescrizioni multiple di rofecoxib e la somma di tutti i pazienti con prescrizioni multiple per FANS e rofecoxib (2.276 pazienti), indica che la percentuale di pazienti trattati con rofecoxib sul totale è stata pari al 17,6%. In corrispondenza di tale percentuale si individua un valore di RRR dei GP pari a 62,9% (IC95%: dal 55,4% al 70,4%). È da notare, inoltre, che all'aumentare della percentuale dei pazienti trattati con rofecoxib, il valore dell'RRR non cresce in modo lineare, ma raggiunge un livello massimo in corrispondenza del 70%.

DISCUSSIONE

I risultati di questo studio evidenziano che l'introduzione del rofecoxib ha determinato una riduzione della co-prescrizione di GP, che oltre ad essere statisticamente significativa è anche quantitativamente consistente. Il modello valutativo sviluppato ha permesso di identificare la funzione che unisce la riduzione della co-prescrizione di GP, per la prevenzione degli eventi avversi gastrointestinali, alla frequenza d'uso del rofecoxib. L'applicazione del modello può consentire di effettuare una proiezione del dato atteso di riduzione dell'uso dei GP, al netto delle altre variabili (i.e., i principali fattori di rischio per gastrolesività da FANS) che intervengono nel processo. Tale risultato appare maggiormente robusto, in considerazione del fatto che i pazienti avviati al trattamento con rofecoxib mostravano complessivamente un numero di fattori di

rischio di gastrolesività da FANS significativamente maggiore (età media, preponderanza di pazienti sopra i 65 anni e numero di differenti molecole anti-infiammatorie utilizzate).

Inoltre, la codifica di una funzione basata su di un modello logistico permette di trasferire il dato osservato all'intera popolazione, evitando di assumere che la funzione stessa descriva una relazione lineare, circostanza che, come evidenziato, non risulta essere plausibile. Infatti, ad un incremento della percentuale di pazienti trattati con rofecoxib, oltre il valore del 70%, non corrisponde una ulteriore riduzione dell'impiego dei GP.

Alcuni limiti e pregi dello studio devono essere considerati. Tra i primi, la ridotta rappresentatività nazionale del dato osservato. Infatti, è stato valutato l'uso dei GP, associato agli anti-infiammatori nel trattamento dell'OA, in una popolazione di circa 34.000 assistibili dell'ASL di Ravenna, il che non risulta direttamente estendibile all'intera situazione italiana. Tuttavia, deve essere notato che il Ministero della Salute ha predisposto una normativa che regola la farmacoprescrizione sia per il trattamento dell'osteoartrosi sia per la profilassi degli effetti indesiderati gastrointestinali associati ai FANS (26). Ne consegue che il comportamento prescrittivo dei MMG di Ravenna non dovrebbe essersi discostato eccessivamente da quello seguito nel resto del paese.

La definizione di un modello che dovrebbe descrivere la realtà dell'impiego dei GP nel trattamento dell'OA, ne rappresenta pur sempre una approssimazione. In modo analogo devono essere considerate le eventuali proiezioni che derivano dall'applicazione del modello proposto. Comunque, per minimizzare l'influenza che talune variabili di confondimento avrebbero potuto avere sul valore intrinseco delle proiezioni è stato adottato un approccio multivariato che ha preso in considerazione esclusivamente le prescrizioni multiple per anti-infiammatori. In effetti, il valore della co-prescrizione ottenuto con l'analisi univariata, che non tiene conto dell'influenza delle variabili di controllo, (i.e. 61%, IC95% dal 51% al 68%) si discosta solo leggermente da quello stimato con l'analisi multivariata (i.e. 63%, IC95% dal 55% al 70%), il che conferisce ulteriore robustezza al modello di valutativo proposto.

Il maggior pregio di questo studio deriva dalla solidità delle informazioni clinico-terapeutiche che sono state utilizzate per la strutturazione del modello. Infatti, tale dato è il risultato dell'incrocio di informazioni residenti in database amministrativi e della medicina generale, procedura che, adottata in

precedenza dal nostro gruppo, si è dimostrata utile nello studio della farmacoutilizzazione anche in altre aree terapeutiche, fornendo risultati robusti sia sul piano metodologico che statistico (27-31).

In conclusione, l'analisi incrociata di informazioni contenute in database amministrativi e di medicina generale ha permesso di comporre un quadro dettagliato delle variazioni nella frequenza d'impiego dei GP nella prevenzione degli eventi avversi gastrointestinali, registrate in seguito all'intro-

duzione del rofecoxib. Sulla base di questa analisi, è stato possibile sviluppare un modello valutativo che descrive il rapporto tra frequenza d'uso del rofecoxib, in una popolazione dei pazienti artrosici, e la riduzione attesa della co-prescrizione di GP.

Ringraziamenti

La realizzazione dello studio è stata permessa grazie alla collaborazione di 30 MMG della Provincia di Ravenna.

RIASSUNTO

L'obiettivo di questo studio era di definire un modello valutativo che stimasse le variazioni nella co-prescrizione di farmaci gastroprotettori (GP) indotte dal rofecoxib nel trattamento dell'osteoartrite (OA).

Per sviluppare il modello è stata impiegata un'analisi di regressione multivariata condotta incrociando informazioni residenti nei database clinico ed amministrativi.

I pazienti trattati con rofecoxib presentavano un più alto numero di fattori di rischio di gastrolesività e una minore frequenza di uso della gastroprotezione.

La relazione tra la percentuale di pazienti trattati con rofecoxib e la riduzione relativa dell'uso di GP è risultata non lineare. Correggendo per i fattori di rischio di gastrolesività e sulla base della percentuale osservata di pazienti trattati con rofecoxib del 17,6% è stata stimata una riduzione relativa dell'uso di GP del 63% (IC95%: 55%-70%).

Parole chiave - Gastroprotezione, rofecoxib, artrosi, FANS.

Key words - *Gastroprotective agents, rofecoxib, osteoarthritis, NSAIDs.*

BIBLIOGRAFIA

1. Olshansky SJ, Cassel CK. Implications of the accrual of chronic nonfatal conditions in very elderly persons. In Hamerman D, ed. Osteoarthritis. Public health implications for an aging population. London: John Hopkins University Press Baltimore, 1997: 15-22.
2. Hochberg MC, Kasper J, Williamson J, Skinner A, Fried LP. The contribution of osteoarthritis to disability: preliminary data from the Women's Health and Aging Study. *J Rheumatol* 1995; 431: 16-8.
3. Yelin EH. Musculoskeletal conditions and employment. *Arthritis Care Res* 1995; 8: 311-7.
4. Pincus T, Mitchell JM, Burkhauser RV. Substantial work disability and earnings losses in individuals less than age 65 with osteoarthritis: comparison with rheumatoid arthritis. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 449-57.
5. Marsico A. Malattie reumatiche: impatto nel mondo del lavoro del 2000. Atti del III Congresso Nazionale del Collegio dei Reumatologi Ospedalieri - Terme di Telesse (BN) 9-11 dicembre 1999; 73-8.
6. Ciocci A. L'assistenza reumatologica alle soglie del terzo millennio - Introduzione. *Riv It Biol Med* 1998; 18(suppl 2): 15-6.
7. Leardini G. Dimensioni e costi degli effetti indesiderati FANS-indotti nel paziente affetto da artrosi in Italia. *Reumatismo* 2000; 52: 223-33.
8. Istituto Nazionale di Statistica. Le condizioni di salute degli Italiani. Anno 1999. Roma: ISTAT, 2000.
9. Badley EM, Crotty M. An international comparison in the estimated effect of the aging of the population on the major cause of disablement, musculoskeletal disorders. *J Rheumatol* 1995; 22: 1934-40.
10. Langman MJ. Epidemiologic evidence on the association between peptic ulceration and anti-inflammatory drug use. *Gastroenterology* 1989; 96: 640-6.
11. Langman MJ, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RF, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075-8.
12. Langman M, Kahler KH, Kong SX, Finch E, Bentkover J. Use of gastroprotective agents and other healthcare resources among patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United Kingdom (abstract). 14th EULAR Congress. Glasgow, Scotland, June 6-11, 1999. *Ann Rheum Dis* 1999; 58(suppl 1): 202.
13. Lanás A. Impacto económico de los efectos secundarios gastrointestinales asociados a antiinflamatorios no esteroideos en el Servicio Nacional de Salud. *Med Clin (Barc)* 2000; 114(suppl 3): 46-53.
14. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1163-9.
15. Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H, et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology* 1999; 117: 776-83.

16. Simon LS, Lanza FL, Lipsky PE, Hubbard RC, Talwalker S, Schwartz BD, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1921-8.
17. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1247-55.
18. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8.
19. Russo P, Attanasio E, Degli Esposti E, Buda S, Baio GL, Capone A, et al. May coxibs progressively change the patterns of use of gastrointestinal protective drugs indeed? An assessment of claims and general practice databases (abstract). 17th EULAR Congress. Stockholm, Sweden, June 12-15, 2002. *Ann Rheum Dis* 2002; abstract n° 710 (in press).
20. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 1563-6.
21. Langman MJ, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RF, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated. *Lancet* 1994; 343: 1075-8.
22. Smalley WE, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the incidence of hospitalizations for peptic ulcer disease in elderly person. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 539-45.
23. Perez-Guttham S, Garcia Rodriguez L, Raiford D. Individual nonsteroidal antiinflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology* 1997; 8: 18-24.
24. Efron B, Tibshirani RJ. *An Introduction to the Bootstrap*. New York: Chapman & Hall, 1993.
25. Hosmer D., Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New York: Wiley J & Sons, 1989.
26. Ministero della Salute. Le nuove note CUF. *Bollettino di informazione sui farmaci* 2000; 5-6: 4-28.
27. Russo P, Attanasio E, Baio G, Degli Esposti L, Buda S, Degli Esposti E, et al. Una prima valutazione economica dell'impiego di rofecoxib vs FANS convenzionali nell'artrosi. *PharmacoEconomics – Italian Research Articles* 2001; 3: 81-9.
28. Degli Esposti E, Berto P, Buda S, Di Nardo AM, Sturani A. The pandora Project: Results of the pilot study. *Am J Hypertens* 1999; 12: 790-6.
29. Degli Esposti E, Sturani A, Degli Esposti L, Macini PL, Falasca P, Valpiani G, et al. Pharmacoutilization of antihypertensive drugs: a model of analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001; 39: 251-8.
30. Cocchi R, Degli Esposti E, Ruffo P, Buda S, Valpiani G. Cardiovascular risk in hypertensive patients: results of the Pandora project. *J Nephrol* 2002; 15: 29-35.
31. Degli Esposti E, Sturani A, Di Martino M, Falasca P, Novi MV, Baio G, et al. Long-term persistence with antihypertensive drugs in new patients. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 436-44.