



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI

“FEDERICO II”

FACOLTA' DI FARMACIA

Dottorato in Scienza del Farmaco XXVI ciclo

Studio sull'incidenza delle complicanze diabete correlate in  
soggetti trattati con insulina umana e con analoghi dell'insulina

Coordinatore

Prof.ssa M.V. D'Auria

Tutor

Prof. E. Novellino



Centro Interdipartimentale di Ricerca in  
Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

Napoli

Dott. Lucio Marcello Falconio

## Contents

<b>PREMESSA</b> .....	4
<b>CAPITOLO 1 INTRODUZIONE</b> .....	6
<b>1.1. L'UTILIZZO DI REAL-WORLD DATA COME STRUMENTO DI SUPPORTO NEI PROCESSI DECISIONALI EVIDENCE-BASED</b> .....	7
<b>1.2. BANCHE DATI SANITARIE</b> .....	14
<b>1.3. BANCHE DATI CLINICHE</b> .....	15
<b>1.4. BANCHE DATI AMMINISTRATIVE</b> .....	16
<b>1.5 RECORD LINKAGE</b> .....	22
<b>1.6 REFERENZE</b> .....	25
<b>CAPITOLO 2 OBIETTIVO</b> .....	26
<b>2.1.OBIETTIVO</b> .....	27
<b>2.2 REFERENZE</b> .....	29
<b>PARTE A</b> .....	30
<b>CAPITOLO 3 ANALISI DELLE” CRONICITA”</b> .....	31
<b>3.1 RATIONALE</b> .....	32
<b>3.2 FONTE DEI DATI</b> .....	33
<b>3.3 ALGORITMO</b> .....	35
<b>3.5 ANALISI</b> .....	36
<b>3.6 RISULTATI</b> .....	39
<b>3.7 DISCUSSIONE</b> .....	43
<b>3.8 REFERENZE</b> .....	45
<b>PARTE B</b> .....	47
<b>CAPITOLO 4 CONFRONTO <i>EFFECTIVENESS</i> INSULINE IN BOLO</b> .....	48
<b>4.1 INTRODUZIONE</b> .....	49
<b>4.2 METODI</b> .....	50
<b>4.2.1 Popolazione in studio</b> .....	50
<b>4.2.2 Covariate</b> .....	51
<b>4.2.3 Outcomes</b> .....	51
<b>4.2.4 Analisi statistica</b> .....	51
<b>4.3 RISULTATI</b> .....	54
<b>4.3.1 Caratteristiche basali</b> .....	54
<b>4.3.2 Follow- up</b> .....	54
<b>4.4 DISCUSSIONE</b> .....	55
<b>4.5 REFERENZE</b> .....	66

<b>CAPITOLO 5 CONFRONTO EFFECTIVENESS INSULINE BASALI</b> .....	69
<b>5.1 INTRODUZIONE</b> .....	70
<b>5.2 METODI</b> .....	70
<b>5.2.1 Popolazione in studio</b> .....	70
<b>5.2.2 Covariate</b> .....	72
<b>5.2.3 Outcomes</b> .....	73
<b>5.2.4 Analisi statistica</b> .....	73
<b>5.3 RISULTATI</b> .....	76
<b>5.3.1 Follow-up</b> .....	76
<b>5.3 DISCUSSIONE</b> .....	82
<b>5.4 REFERENZE</b> .....	85
<b>6.0 CONCLUSIONI</b> .....	88

# PREMESSA

A livello mondiale esiste un dilemma comune a tutti i sistemi sanitari indipendente dalla loro organizzazione: poiché le risorse sono limitate come soddisfare il bisogno di salute della popolazione? In realtà bisognerebbe domandarsi: sono necessarie più risorse o ne è richiesta una migliore gestione? In altre parole, anche se il decisore auspica sempre ad ottenere nuove risorse, si devono assumere ad un certo punto delle decisioni su come spendere quelle già presenti. Ma come si possono prendere delle decisioni su come spendere?

La **programmazione sanitaria** è un processo che consente di orientare un'organizzazione sanitaria al soddisfacimento dei bisogni di salute della popolazione di riferimento in relazione alle risorse disponibili. Programmare implica partire da una lettura approfondita della situazione attuale per poter predisporre in modo ordinato le azioni future che, a breve o lungo termine, andranno a modificarla. Fondamento imprescindibile è dunque una attenta valutazione della realtà presente in grado di evidenziare le aree di criticità nelle quali si rende necessario un intervento. In pratica, se l'accertamento dei bisogni deve essere finalizzato ad un cambiamento, bisogna sapere cosa cambiare e come cambiare.

In ambito sanitario, la programmazione riveste un'importanza cruciale per il futuro sviluppo del sistema: le risorse notoriamente scarse e i bisogni della popolazione crescenti impongono di affrontare le problematiche nella loro globalità con raziocinio e competenza. Soprattutto in quest'ambito, un approccio sistematico per l'accertamento dei bisogni di salute della collettività è un passo fondamentale per una corretta programmazione ed erogazione dei servizi sanitari, in modo da utilizzare le risorse disponibili per rispondere ai bisogni reali della popolazione.

Un "bisogno" di salute può essere definito come la capacità di trarre beneficio non solo da un qualsiasi intervento di assistenza sanitaria, ma anche da modificazioni di tutti i determinanti sociali ed ambientali che influenzano in modo rilevante lo stato di salute. L'accertamento dei bisogni di salute consiste in un metodo sistematico (non basato soltanto sull'ascolto dei pazienti o sull'esperienza personale dei singoli medici) per l'individuazione dei problemi e dei bisogni di salute della collettività, in modo da poter attuare interventi idonei; bisogna inoltre stabilire delle priorità (attraverso un approccio epidemiologico e qualitativo) in base a considerazioni cliniche, di costo-efficacia [1].

L'**epidemiologia** è in grado di fornire strumenti utili per descrivere i bisogni di salute di una collettività in rapporto a specifiche malattie.

Per l'accertamento dei bisogni da un punto di vista epidemiologico, bisogna:

□ dare una corretta definizione di “caso”, che potrà essere modificata nel tempo, in base all’acquisizione di nuove conoscenze, ma che non dovrà cambiare dal punto di vista spaziale per poter generalizzare i risultati ottenuti;

□ ricorrere a dati di incidenza (numero di nuovi casi osservati sulla popolazione che può generare l’evento) e prevalenza (numero di casi già presenti sulla popolazione che può generare l’evento) che rappresentano sicuramente un punto di partenza per l’accertamento dei bisogni, anche se non sempre coincidono esattamente con i bisogni.

Molti studi epidemiologici prevedono la raccolta di dati ad hoc e la costituzione di basi di dati da analizzare secondo gli obiettivi. Tuttavia spesso tale approccio, seppure considerato come quello preferibile per la qualità dei dati, è risultato limitativo per l’estensione delle inferenze a popolazioni molto più ampie e su tempi molto più lunghi di quanto un follow-up ad hoc possa assicurare. Gli studi su popolazioni di dimensioni molto esigue, infatti, presentano problemi statistici, soprattutto nel caso di malattie rare. La dimensione minima della popolazione dovrebbe essere determinata in base alla frequenza dell’evento, all’impatto della condizione su coloro che ne vengono colpiti ed al costo del trattamento.

Come ottenere informazioni sulla prevalenza e incidenza delle patologie in una determinata popolazione? Come poter ottenere informazioni utili circa l’*effectiveness* degli interventi erogati?

Queste sono le domande fondamentali attorno alle quali ruota il presente lavoro.

Obiettivo finale sarà mostrare come il processo di integrazione dei dati contenuti nelle banche dati amministrative, disponibili presso le Aziende Sanitarie Locali (AA.SS.LL), possano essere usate per estrapolare una valida descrizione dello stato di salute di una popolazione ben definita e dell’*effectiveness* degli interventi erogati quale presupposto fondamentale per poter pianificare misure di intervento appropriate nell’ottica di un razionale uso delle risorse disponibili.

# **CAPITOLO 1**

## **INTRODUZIONE**

## 1.1. L'UTILIZZO DI REAL-WORLD DATA COME STRUMENTO DI SUPPORTO NEI PROCESSI DECISIONALI EVIDENCE-BASED

A livello mondiale esiste un dilemma comune a tutti i sistemi sanitari indipendente dalla loro organizzazione: poiché le risorse sono limitate come soddisfare il bisogno di salute della popolazione? In realtà bisognerebbe domandarsi: sono necessarie più risorse o ne è richiesta una migliore gestione? In altre parole, anche se il decisore auspica sempre ad ottenere nuove risorse, si devono assumere ad un certo punto delle decisioni su come spendere quelle già presenti. Ma come si possono prendere delle decisioni su come spendere?

L'informazione è il requisito essenziale in un processo decisionale. Essa deriva da un processo scomponibile in tre fasi: raccolta, analisi e lettura dei dati. Il passaggio dalla dimensione "dato" alla dimensione "informazione" è, infatti, subordinato ad una fase di interpretazione del significato dei dati raccolti. Lo scopo di questo processo è lo sviluppo della conoscenza reale del bisogno assistenziale (dato-informazione-conoscenza), presupposto indispensabile nella definizione di un setting delle priorità.

È giudizio generale che il gold-standard della ricerca scientifica sia rappresentato dagli studi clinici controllati randomizzati (Randomized Controlled Trials, RCTs) e dalle review sistematiche che ne cumulano i risultati. Tuttavia, gli RCTs vengono eseguiti in condizioni "ideali": i pazienti sono selezionati per patologie "pure", cioè senza comorbidità importanti e senza trattamenti associati; sono esclusi i cosiddetti soggetti a rischio quali anziani, bambini o donne in stato di gravidanza o allattamento; i medici sono particolarmente esperti; il monitoraggio è più assiduo e completo di quello routinario; la compliance del paziente è elevata. Pertanto, l'efficacia di un trattamento dimostrata dal trial in queste condizioni (*efficacy*) può non trovare riscontro in una pari efficacia nella pratica corrente (*effectiveness*). Allo stesso modo un trattamento di provata efficacia può non trovare un'applicabilità nella pratica clinica perché la presenza di comorbidità ne altera il profilo rischio/beneficio. In definitiva, i risultati degli RCTs hanno un'elevata validità interna, garantita da un disegno dello studio basato sulla randomizzazione, ma una limitata validità esterna, in quanto non sempre i risultati sono generalizzabili a popolazioni, ambienti e tempi diversi rispetto a quelli in cui è stata condotta la ricerca.

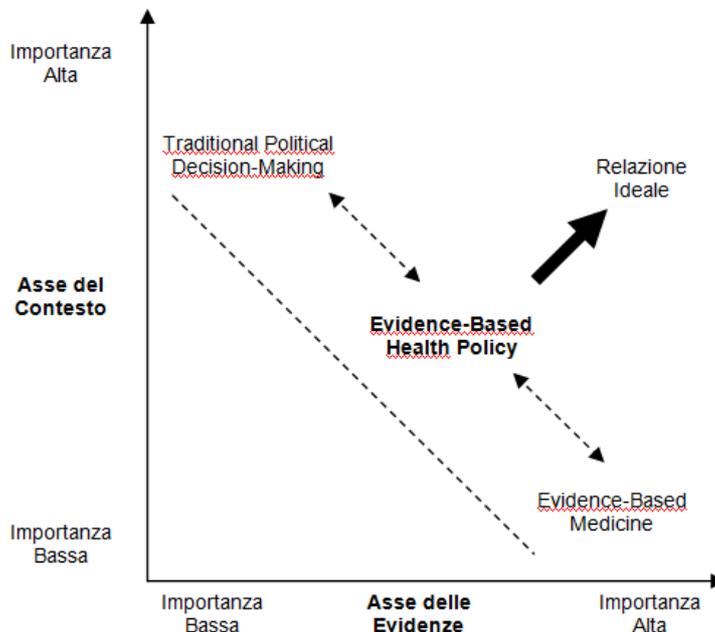
Negli ultimi anni, il riconoscimento di un necessario ampliamento conoscitivo rispetto ad un setting "ideale", ha incrementato l'interesse dei decision-makers verso gli studi di tipo osservazionale in grado di far emergere informazioni addizionali da un setting "reale" della pratica clinica (Real-World data, RW data), portando a quella che, oggi, viene definita gestione sanitaria basata

sull'evidenza (*Evidence-Based Health Care-EBHC*) o politica sanitaria basata sull'evidenza (*Evidence-Based Health Policy-EBHP*).

L'EBHC o EBHP rappresentano, in realtà, l'estensione dei principi metodologici dell'Evidence Based Medicine (EBM) - il cui obiettivo è migliorare il trasferimento delle migliori evidenze al paziente individuale - alla salute delle popolazioni. Si tratta di un passaggio da un livello disaggregato, per singolo paziente (EBM), ad un livello aggregato, per popolazione (EBHC/EBHP). In questa prospettiva più ampia, la decisione *evidence-based* deve considerare diversi fattori: dimensione del problema, epidemiologia dei determinanti, opinione degli *stakeholder* sulla natura del problema e sulle possibili soluzioni, valutazione della pratica clinica corrente, analisi degli interventi in relazione al budget, considerazioni etiche e politiche (Tabella 1). In altre parole, deve considerare le evidenze e il contesto, in cui queste devono essere applicate.

**Tabella 1. Fattori qualitativi e quantitativi nel processo decisionale sanitario**

<b>Fattori</b>	<b>Quesiti specifici</b>
Dimensione del problema	E' importante? Quale è il suo impatto sulla salute pubblica?
Prevenzione	Quale è l'efficacia? Quale è l'efficienza?
Intervento	E' generalizzabile? Ci sono alternative con migliori evidenze?
Benefici e rischi	Quali sono le conseguenze dell'intervento? Quali è il trade-off?
Costo dell'intervento	E' affrontabile?
Confronto dei costi e dei benefici	Quale è il valore? Quale è il confronto con le altre alternative?
Guadagno incrementale	Quali sono i costi e i benefici addizionali rispetto al trattamento attuale?
Fattibilità	Sono adeguati il tempo e le risorse a disposizione?
Accettabilità	E' in accordo con il contesto politico, sociale, culturale e le priorità della comunità? E' preferibile lavorare in questo specifico setting?
Appropriatezza	Ci sono dei metodi per comprendere meglio il contesto per interventi in diverse popolazioni?
Equità	Le risorse sono equamente distribuite?
Sostenibilità	Le risorse e gli incentivi sono sufficienti per supportare le condizioni di mantenimento dell'intervento?



**Figura 1. Assi del processo decisionale evidence-based**

In Figura 1 sono rappresentati gli assi del processo decisionale *evidence-based* (l'asse delle evidenze, in ascissa; l'asse del contesto, in ordinata):

- l'EBM è posizionata nel riquadro caratterizzato dall'alta importanza delle evidenze e bassa importanza del contesto, in accordo con l'orientamento di questo movimento culturale focalizzato sulla ricerca di evidenze di alta qualità, neutralizzando il ruolo del contesto;
- il *Traditional Political Decision-making* si ritrova, nel riquadro opposto rispetto all'EBM, in alto sull'asse del contesto e in basso sull'asse delle evidenze, sottolineando che le evidenze sono solo uno dei fattori che influenzano il processo decisionale, mentre i fattori di contesto ne costituiscono la base;
- l'EBHP si posiziona, invece, nel riquadro di intersezione centrale, riconoscendo che evidenze e contesto sono entrambi componenti integrali in un processo decisionale che sia *evidence-based*.

In termini di informazioni, ciò si traduce in un processo di integrazione del dato-informazione-conoscenza derivante da RCTs e RW data indirizzato a valutare i fattori che possono influenzare la trasferibilità delle evidenze (*efficacy*) nella pratica clinica (*effectiveness*).

Le principali fonti di RW data sono: gli ampi trials (Practical Clinical Trials), le interviste, i registri, le cartelle cliniche computerizzate e gli archivi amministrativi. Le banche dati che ne derivano sono generalmente estese sia in termini di numerosità dei soggetti registrati sia in termini di intervallo temporale.

- **Practical clinical trials (PCTs)** sono trials più ampi degli RCTs convenzionali, il cui disegno dello studio è sviluppato per rispondere a specifici quesiti dei decision-makers. Questi trials sono caratterizzati dal confronto tra alternative clinicamente rilevanti, arruolamento di popolazioni con caratteristiche diverse rispetto ai soggetti partecipanti agli RCTs o provenienti da diversi setting di pratica clinica, raccolta di dati relativi ad un range più ampio di outcomes clinici. Tuttavia, data la loro natura più ampia, sia in termini di numerosità di soggetti arruolati sia di setting coinvolti, la raccolta dei dati è costosa e di qualità variabile (il sistema di raccolta dei dati di un setting community-based può essere meno sofisticato rispetto a quello di un setting accademico).
- **Le interviste (health surveys)** hanno il principale obiettivo di fotografare uno specifico problema clinico-sanitario in un determinato contesto. Queste sono disegnate per raccogliere dati inerenti uno specifico stato di salute (bisogno sanitario), uso di farmaci e di procedure diagnostico-terapeutiche, descrizioni dei comportamenti di operatori sanitari e di utenti a fronte di un problema clinico o in un determinato contesto operativo e di impiego di risorse. I vantaggi maggiori sono la semplicità e l'universalità dello scenario ottenibile. Il limite principale è l'istantaneità del quadro, la soggettività dell'informazione e recall bias.
- **I registri** consentono la realizzazione di studi osservazionali di coorte prospettici, in quanto includono i pazienti con una determinata patologia e/o destinatari di un particolare intervento o trattamento. Questi possono essere impiegati per comprendere la storia naturale di una malattia, monitorare la sicurezza e l'efficienza di un intervento o trattamento in un setting reale, valutare la qualità della cura e il profilo costo/efficacia. In pratica, se abbastanza ampio e strutturato, un registro può costituire un osservatorio permanente di un "universo" di malattia o di una determinata area operativa.
- **Le cartelle cliniche computerizzate** costituiscono una fonte di RW data la cui importanza sta crescendo in tutto il mondo. Le informazioni inserite longitudinalmente riguardano: dati demografici, clinici (es. diagnosi, esami strumentali e test di laboratorio), prescrizioni e dati relativi a fattori di rischio e ai determinanti di salute (es. pressione arteriosa, BMI, fumo,

familiarità). Tali dati rappresentano la fonte primaria di informazioni (per le decisioni cliniche) e di conoscenza medica (ricerca). Il limite maggiore è la difficile gestione dell'informazione clinica. Si può verificare, ad esempio, un bias di registrazione legato alla naturale tendenza del medico a registrare i valori ritenuti anormali o registrare i parametri di laboratorio soltanto per quei pazienti con maggiore grado di complessità clinica.

- **Gli archivi amministrativi** (anagrafi, prescrizioni farmaceutiche, ricoveri ospedalieri, ecc.) delle Aziende Sanitarie Locali sono tradizionalmente utilizzati per scopi di natura contabile. La grande potenzialità di questi archivi (generalmente retrospettivi) è data dalla possibilità di creare una banca dati di popolazione, temporalmente non finita, attraverso la loro integrazione per codice identificativo del paziente, da destinare ad una più appropriata gestione delle risorse. L'analisi di questi dati permette di riconoscere-incrociare bisogni reali, variabilità di scelte conoscitive e culturali, profili puntuali trasversali di prevalenza di esposizione, storie di cronicità più o meno prolungate, esiti clinici, utilizzo di risorse, analisi di spesa. Di contro, la raccolta dei dati presenti in questi archivi, originariamente finalizzata ad una gestione amministrativa, presenta alcune lacune informative riguardanti soprattutto la diagnosi clinica.

I RW data costituiscono di certo delle evidenze più “deboli” rispetto a quelle provenienti dagli RCTs, in quanto la natura “osservazionale” dei dati (non randomizzati) ne limita la variabilità interna, ma hanno il grande vantaggio di riflettere l'esperienza del mondo reale favorendo la generalizzabilità dei risultati (alta validità esterna); di consentire la valutazione di informazioni provenienti da altre giurisdizioni; di permettere il monitoraggio delle conseguenze cliniche, economiche, sociali di un intervento o policy.

I principali limiti di utilizzo di questi dati sono i potenziali bias o distorsioni. Il disegno di uno studio osservazionale (prospettico o retrospettivo) non si basa sui criteri metodologici rigorosi di un RCT. Ciò rende indispensabile il ricorso ad una statistica più sofisticata per identificare ed aggiustare i potenziali bias e fattori di confondimento che possono indirizzare verso asserzioni errate (Tabella 2).

Seguendo lo spettro terminologico precedente (dato-informazione-conoscenza), il passaggio dalla dimensione “dato” alla dimensione “informazione”, a partire dai RW data, richiede dunque una complessa fase di valutazione e interpretazione che necessita del coinvolgimento di diverse figure professionali (clinici, economisti, informatici, statistici ecc.). E' evidente che la dinamica di gruppo svolgerà un ruolo importante nello sviluppo di raccomandazioni finali.

**Tabella 2. Vantaggi e limiti dei Real-world data**

<b>Vantaggi</b>	<b>Limiti</b>
Elevata generalizzabilità (alta validità esterna)	Dati non randomizzati (bassa validità interna)
Valutazione dell'efficienza di un intervento in setting diversi	Utilizzo di analisi statistiche più sofisticate per identificare e correggere bias o fattori di confondimento
Confronto di più alternative (interventi, strategie cliniche)	(aggiustamenti per covariate, propensity scores ecc.)
Valutazione del profilo costo/beneficio di un nuovo intervento	Variabile qualità dei dati raccolti
Valutazione degli outcomes clinici in popolazioni diverse in grado di riflettere la variabilità osservata nella pratica clinica	Difficile interpretazione dei risultati
Misurazione dell'outcome clinico finale e non di un indicatore surrogato	
Misurazione degli outcomes in situazioni in cui non è possibile condurre un RCT (es. abuso di sostanze)	
Analisi dell'impatto clinico, economico e sociale causato dall'implementazione di un intervento o policy	

## 1.2. BANCHE DATI SANITARIE

I sistemi informativi rilevano dati e producono informazioni. Il dato è la rappresentazione originaria e non interpretata di un fenomeno, mentre l'informazione è "l'insieme di uno o più dati, memorizzati, classificati, organizzati, messi in relazione o interpretati nell'ambito di un contesto, in modo da avere un significato".

Il processo di produzione dell'informazione può essere distinto in tre fasi:

- acquisizione dei dati;
- elaborazione;
- emissione dell'informazione.

Mentre i dati elementari hanno un carattere intrinseco di oggettività e quindi di necessità, i dati sintetici trovano la loro giustificazione in base ad esigenze tecniche ed economiche.

L'informazione ha ragione di sussistere solo se prodotta per essere destinata a qualcuno per qualche scopo, ad esempio come elemento di controllo per attivare il processo decisionale. In ogni sistema, con un elevato grado di articolazione, il processo di produzione delle informazioni si articola, su più livelli, in corrispondenza con la struttura organizzativa dei destinatari dell'informazione.

I dati elementari vengono di solito acquisiti da procedure che si svolgono nelle diverse Unità Operative, (base della piramide).

Informazioni troppo dettagliate non hanno interesse per i livelli gerarchici superiori, mentre al contrario, informazioni troppo sintetiche non sono utilizzabili ai livelli operativi.

Lo sviluppo di un accurato **sistema informativo** provvede, alla raccolta dell'insieme dei dati relativi a tutti gli individui appartenenti alla popolazione osservata. I dati risultano così essere:

attribuibili al singolo individuo;

esaustivi delle sue caratteristiche anagrafiche, individuali e cliniche, del complesso degli interventi eseguiti e degli esiti clinici ottenuti;

ordinati cronologicamente secondo il momento di rilevazione.

Il risultato tangibile di un sistema informativo sviluppato secondo queste specifiche è la conoscenza di un profilo clinico individuale, dettagliato e cronologico per ognuno dei soggetti appartenenti alla popolazione assistita e monitorizzata.

Le banche dati (BD) sanitarie che riportano informazioni potenzialmente utili alla ricerca osservazionale possono essere classificate in due categorie: banche dati cliniche e banche dati amministrative. In generale, nei database clinici i dati vengono registrati come parte del processo di assistenza ambulatoriale clinica e caratterizzano il paziente dal punto di vista del suo medico. Al contrario, i dati contenuti nei database amministrativi sono un sottoprodotto di operazioni economico/amministrative, e pertanto caratterizzano un paziente come ‘consumatore’ dei servizi del sistema sanitario. Tuttavia, nonostante la differente origine dei dati, le principali informazioni registrate nei due tipi di database sono simili e riguardano le specifiche di prescrizioni mediche e prestazioni sanitarie.

## **1.2. BANCHE DATI CLINICHE**

Questo strumento offre la possibilità di raccogliere le informazioni relative alla caratterizzazione del paziente, alla definizione degli interventi, alla valutazione degli esiti.

I database clinici danno la possibilità sia di acquisire in modo sufficientemente stabile e continuativo informazioni sulle caratteristiche dei pazienti che accedono a specifici servizi ma anche di rilevare i loro esiti clinici. Un'altra importante potenzialità dei database clinici è rappresentata dall'offrire l'opportunità di essere ambito di ricerca clinica. Se gli studi clinici controllati randomizzati rappresentano il metodo elettivo per la valutazione dell'efficacia di un intervento sanitario, è pur vero che la loro conduzione è spesso complessa e costosa e certamente non fattibile (per ragioni metodologiche e non solo) in molti importanti ambiti assistenziali. Spesso i loro risultati diventano disponibili troppo tardivamente per poter influenzare in modo efficace i percorsi di diffusione delle tecnologie e sono poco generalizzabili alla pratica clinica corrente, essendo stati prodotti in ambiti sperimentali, selezionati per tipologia di pazienti e di centri di assistenza.<sup>46</sup> In questo contesto, i database clinici possono sia integrare le conoscenze scientifiche prodotte dalla ricerca clinica sperimentale (verificando nella pratica clinica routinaria l'effettiva applicabilità dei risultati ottenuti in ambito sperimentale), sia surrogare la mancanza, laddove siano presenti aree cliniche in cui studi randomizzati non siano disponibili o, comunque, non fattibili.

Le banche dati cliniche comportano, però, alcuni problemi di carattere gestionale come la necessità di collaborazione degli utenti per la qualità e la completezza dei dati, le difficoltà di addestramento al corretto e costante utilizzo degli strumenti per la raccolta dei dati, i costi di realizzazione e mantenimento.

In conclusione, la strategia di realizzazione di un sistema informativo per la gestione clinica ed economica dei servizi sanitari può essere graduale (prima la banca dati amministrativa poi la banca dati clinica) oppure parziale (una sola tra le due banche dati). È, comunque, necessario che la strategia sia coerente con gli obiettivi di valutazione prefissati e che preveda una prospettiva di integrazione delle diverse fonti informative e di condivisione dei dati raccolti.

### **1.3. BANCHE DATI AMMINISTRATIVE**

Le banche dati amministrative rappresentano un insieme di fonti informative, originariamente realizzate in modo autonomo per specifici scopi dipartimentali, che attualmente dispongono dei requisiti necessari per poter essere integrate e per poter condividere le informazioni in esse contenute.

Lo sforzo nell'utilizzare database amministrativi trova il suo fondamento in numerosi lavori scientifici grazie ai quali si è cominciato a sfruttare questa enorme quantità di dati tramutandoli in importanti informazioni per tutti coloro i quali fanno parte della filiera dell'assistenza sanitaria, a cominciare dal decisore politico (livello macro), passando per quello aziendale (livello meso), fino ad arrivare al medico prescrittore (livello micro).

Le Aziende Sanitarie Locali (ASL) dispongono di diversi archivi dipartimentali informatizzati che coprono in maniera abbastanza particolareggiata tutti i settori e gli aspetti dell'attività sanitaria. I tracciati record, le regole di convalida e la definizione dell'elenco degli errori logico formali per ogni singolo campo per ogni flusso informativo sono generalmente regolamentati a livello regionale. Gli archivi nascono da flussi a se stanti, organizzati e gestiti separatamente.

La potenzialità e l'innovazione, rappresentate dall'impiego di questi archivi in epidemiologia, scaturiscono proprio dal passaggio da una gestione "separata" ad una "integrata": i dati possono così essere controllati sulla base dell'incrocio degli archivi facendo accrescere a livello esponenziale il loro potere informativo. Molteplici sono infatti le prospettive di utilizzo dei dati raccolti con sistematicità se opportunamente integrati.

A livello di ciascuna ASL esistono diversi archivi elettronici predisposti per la raccolta di dati dei loro assistiti. Di seguito, verranno brevemente descritti i database oggetto del presente lavoro.

**Database (DB) anagrafiche assistibili/ medici:** in cui sono registrate tutte le informazioni anagrafiche dei medici e degli assistibili dalla Azienda Sanitaria. Le informazioni contenute in tale data base sono: codice fiscale, data di nascita, sesso, distretto di appartenenza.

**DB farmaceutico:** registra il volume di spesa relativo alla farmaceutica convenzionata e quella relativa alla distribuzione diretta e per conto.

La **farmaceutica convenzionata** è intesa come l'erogazione a carico del SSN di medicinali da parte delle farmacie aperte al pubblico, sulla base di presentazione di ricetta medica SSN.

Rientrano quindi nella farmaceutica convenzionata:

- 1) i farmaci di classe A;
- 2) eventuali farmaci di fascia C che le singole Regioni o Province Autonome rendano concedibili a seguito di innalzamento dei LEA (rilevati separatamente dai medicinali di fascia C erogati agli invalidi di guerra e vittime del terrorismo).

Tra le tre tipologie di prestazioni che concorrono alla determinazione della spesa farmaceutica SSN (distribuzione diretta, consumi ospedalieri, convenzionata), la convenzionata è quella che, a livello regionale, viene rilevata in modo più puntuale e sufficientemente omogeneo. Infatti sulla base dei risultati della ricognizione effettuata nelle varie realtà regionali, è emerso che la quasi totalità delle Regioni che hanno risposto ai questionari, rilevano, per il tramite delle ASL almeno i dati necessari alla corretta spedizione ai sensi del DPR 371 del 1998 [estremi identificativi del paziente e del prescrittore, farmaci erogati, costo della prestazione, prezzo del farmaco, eventuale compartecipazione del paziente, sconti L. 662/96 e s.m.i., sconto DL 156/2004 o eventuali altri provvedimenti amministrativi adottati a livello centrale, struttura erogante (farmacia), struttura pagante (azienda sanitaria), identificativo della ricetta e quindi del ricettario].

In generale controlli sulla correttezza della spedizione delle ricette, vengono eseguiti in maniera informatizzata su tutte le ricette in tutte le regioni; i dati raccolti in generale confluiscono in un database statistico-epidemiologici regionale o aziendale. La frequenza delle rilevazioni dei dati della farmaceutica convenzionata, secondo quanto emerso dai questionari analizzati, è mensile per tutte le Regioni, coerentemente con la frequenza di rimborso delle farmacie da parte delle Aziende sanitarie.

La registrazione delle informazioni relative alle prestazioni assistenziali della farmaceutica convenzionata, attraverso la ricetta medica, tende ad individuare :

- a) colui che riceve la prestazione (l'assistito utilizzatore del farmaco) e questo per poter conteggiare i pazienti utilizzatori, il livello di consumo di determinati farmaci, associare le informazioni di questo archivio a quelle registrate in altre basi dati sanitarie;
- b) la struttura erogatrice (la farmacia pubblica convenzionata) e la struttura pagante la prestazione (azienda sanitaria di competenza dell'assistito);
- c) il medico prescrittore, ed eventualmente il medico che ha suggerito la prescrizione;
- d) il farmaco erogato, individuato in modo univoco con il codice AIC che consente di riconoscere criteri di rimborsabilità, eventuali note AIFA, i prezzi, la classe ATC, informazioni posologiche, ditta produttrice.

In Figura 3 sono riportati i dati ricavabili dalla lettura delle ricette che vengono raccolti attraverso il flusso della farmaceutica convenzionata.

### I dati ricavabili dalla lettura delle ricette sono:

✓ Codice della farmacia	✓ Numero progressivo timbratura ricetta in farmacia
✓ Codice del prescrittore	✓ Codici prodotti Minsan
✓ Codice ricetta	✓ Numero pezzi
✓ Codice fiscale assistito	✓ Presenza e tipologia delle eventuali note AIFA
✓ Data di spedizione della ricetta	✓ Ticket eventuale o differenza generico/galenici
✓ Data di prescrizione ricetta	

**Figura 3. Descrizione dei dati ricavabili dalla lettura delle ricette.**

La **distribuzione diretta** è, invece, intesa come la dispensazione, per il tramite delle strutture ospedaliere e dei presidi delle aziende sanitarie locali, di medicinali ad assistiti per la somministrazione al proprio domicilio. La distribuzione diretta può avvenire anche attraverso specifici accordi con le farmacie territoriali, pubbliche e private (**distribuzione per conto**).

Tale forma di erogazione si è sviluppata in modo consistente, nell'arco di un decennio, a seguito di diverse disposizioni legislative volte a:

- garantire la continuità assistenziale, mediante la creazione di un'area terapeutica tra la terapia intensiva (ospedale) e la cronicità (medicina territoriale);
- monitorare l'appropriatezza di utilizzo di determinati farmaci;
- agevolare l'accesso ai farmaci da parte di specifiche categorie di pazienti;

- salvaguardare la gestione finanziaria del sistema sanitario nazionale, mediante il contenimento della spesa farmaceutica.

In base a quanto previsto dalla normativa vigente, la distribuzione diretta può essere organizzata secondo due modelli.

Il primo modello consiste nella erogazione del farmaco al paziente attraverso le strutture delle Aziende Sanitarie (distribuzione diretta propriamente detta): in tal caso, le Aziende Sanitarie Locali e le Aziende Ospedaliere acquistano i farmaci, secondo le condizioni di norma previste per il Servizio Sanitario Nazionale, e li distribuiscono, mediante le proprie strutture, direttamente ai pazienti per il consumo al proprio domicilio.

Il secondo modello si basa, invece, su un accordo tra Regione/ASL e distributori (grossista e/o farmacia) per la distribuzione del farmaco al paziente (distribuzione per conto): in tal caso i farmaci sono acquistati dalla ASL/Regione e vengono distribuiti al paziente dalle farmacie territoriali aperte al pubblico, per conto di detta ASL/Regione. In questo caso sono stipulati accordi con le farmacie in cui generalmente è prevista la remunerazione del servizio di distribuzione sulla base di una percentuale sul prezzo al pubblico del farmaco o di una commissione per confezione o ricetta.

Rientrano nella distribuzione diretta le prestazioni farmaceutiche, destinate al consumo al domicilio, erogate:

- ai pazienti alla dimissione da ricovero o visita specialistica, limitatamente al primo ciclo terapeutico completo;
- ai pazienti cronici e/o soggetti a piani terapeutici;
- ai pazienti in assistenza domiciliare, residenziale o semiresidenziale;
- ai pazienti detenuti presso strutture carcerarie.

La distribuzione per conto è prevista per le stesse tipologie di pazienti ed è effettuata da parte di farmacie convenzionate, pubbliche e private, per conto delle Aziende Sanitarie Locali.

Ai sensi dell'art. 1, comma 2 del DM del 31/07/07, la rilevazione delle prestazioni in distribuzione diretta si applica a:

1. tutti i medicinali per uso umano dotati di codice di autorizzazione all'immissione in commercio in Italia, ai sensi dell'articolo 6 del Decreto Legislativo 219 del 2006;
- 24
2. medicinali preparati in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente, detti «formule magistrali»;
3. medicinali preparati in farmacia in base alle indicazioni della Farmacopea europea o delle Farmacopee nazionali in vigore negli Stati membri dell'Unione europea, detti «formule

officinali»;

4. medicinali esteri non autorizzati all'immissione in commercio in Italia, utilizzati ai sensi del decreto ministeriale 11 febbraio 1997.

Il flusso informativo delle prestazioni farmaceutiche erogate in distribuzione diretta e per conto contiene i dati relativi all'assistenza effettuata con medicinali destinati al consumo al domicilio, per i pazienti sopradescritti.

#### **DB Specialistica ambulatoriale:**

I dati rilevati con questo flusso informativo sono quelli relativi alle prestazioni specialistiche ambulatoriali ed alle prestazioni di day service ambulatoriale (queste ultime per le sole strutture che, in base alla vigente normativa, possono erogare il day service) erogate da:

- strutture specialistiche ambulatoriali private provvisoriamente accreditate
- strutture ambulatoriali pubbliche distrettuali e ospedalieri
- strutture ambulatoriali appartenenti ad Aziende ospedaliere, universitarie e IRCCS.

Le prestazioni che devono essere rilevate sono le prestazioni specialistiche prescritte su ricetta rossa a carico del servizio sanitario incluse nel nomenclatore regionale delle prestazioni specialistiche ambulatoriali nel rispetto del tracciato record e del relativo disciplinare tecnico.

**DB Nosologico ospedaliero:** archivio per la rilevazione dei ricoveri ospedalieri generato dalla diagnosi di dimissione codificate secondo ICD9 (International Classification of Disease) contenute nella Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO). Questo database contiene alcune informazioni di carattere amministrativo e clinico relativo alle degenze. Tra queste: il codice identificativo del paziente, la data di ammissione e di dimissione, il reparto di ammissione e di dimissione, la data e i reparti di eventuali trasferimenti interni, la diagnosi principale, le diagnosi concomitanti, lo stato di dimissione (guarito, deceduto, trasferito), il regime di ricovero (day-hospital oppure odrinario), il DRG (Diagnosis-Related Group) assegnato ovvero la tariffa di rimborso del ricovero.

In Figura 4 sono riassunti i principali dati ricavabili da una SDO che sono raccolti attraverso il flusso delle ospedalizzazioni.

The screenshot shows the 'Gestione SDO' (Hospital Discharge Management) software interface. It contains several data entry fields and a table of diagnoses.

**Patient Information:** Pziente: [Redacted], CRA: [Redacted], CF: [Redacted]

**Admission Data:** Ricovero: [Redacted], Anno/n°: 2002 / 2000, DRG: 112 INTERVENTI SUL SISTEMA CARDI, Pos. contab. [Redacted], Data accett.: 01/07/2002 07:30, MDC: 5 MALATTIE E DISTURBI DELL'APP, Data archiv.: 00/30/0000, Data dimiss.: 05/07/2002 15:30, Esito Grouper: 00, DRG assegnato: [Redacted], Importo: 0,00

**Discharge Data:** Tipo di dimissione: 2 - Ordinaria, Ospedale transf.: [Redacted], Terapia prevalente: 6 - Altre, Esito: 2 - Migliorato, N° accessi in DH: [Redacted], Autopsia: [Redacted], Operatore: BRN

**Diagnosi:** Interventi

Ord.	Diagnosi	Descrizione diagnosi	Tipo	Reparto
0	4111	Sindrome coronarica intermedia	Principale	[Redacted]

**Buttons:** Stampa, Gestione ric., Dearchivia, Salva, Chiudi

### I dati ricavabili dalla lettura delle Schede di Dimissione Ospedaliera sono:

✓ Codice della struttura	✓ Data di dimissione o morte
✓ Codice del ricovero	✓ Modalità di dimissione
✓ Codice fiscale assistito	✓ Diagnosi principale (ICD9-CM)
✓ Data del ricovero	✓ Diagnosi concomitanti (da I a V)
✓ Regime del ricovero	✓ Interventi - Procedure
✓ Motivo del ricovero	✓ DRG

**Figura 4. Descrizione dei dati ricavabili dalle Schede di Dimissione Ospedaliera.**

## 1.5 RECORD LINKAGE

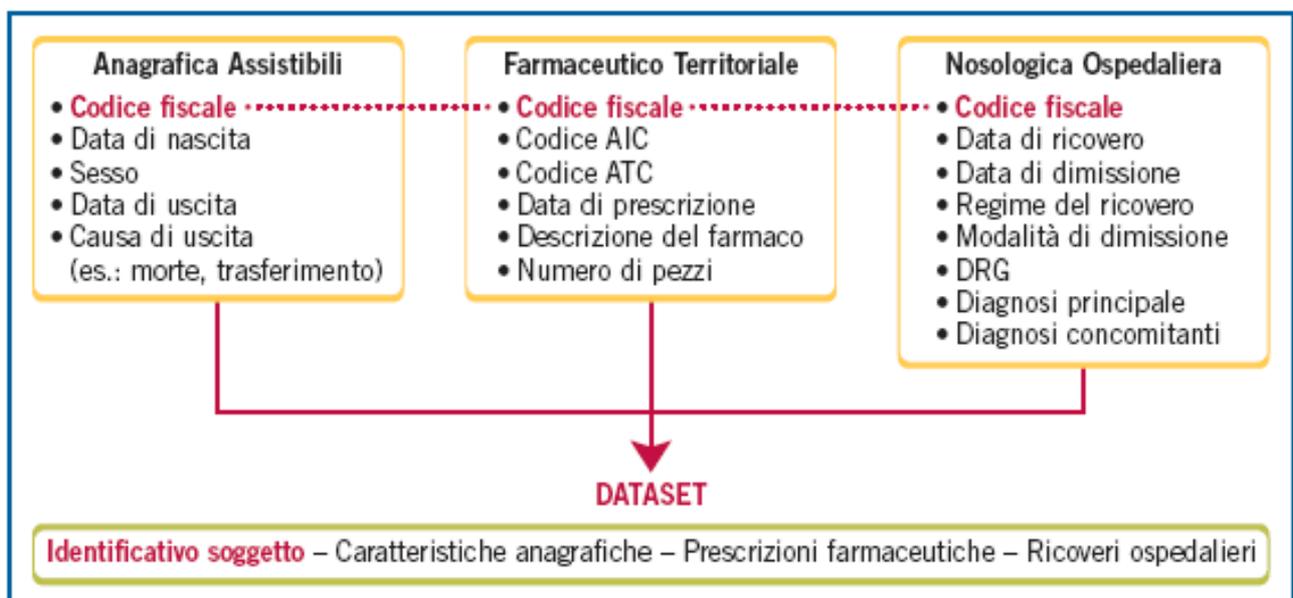
L'integrazione dei dati in genere si realizza attraverso il codice identificativo del paziente che riceve la prestazione (*record linkage*). Ciò consente di ricostruire i contatti di ogni singolo cittadino con le strutture del SSN, e con esse la sua storia clinica. La ricchezza delle informazioni contenute nei diversi archivi e la riferibilità al singolo assistito costituiscono le caratteristiche fondamentali di un Sistema Epidemiologico Integrato.

Il *record linkage* è un processo di confronto di record da due o più sorgenti di dati con l'obiettivo di determinare quali coppie di record rappresentino la stessa entità nel mondo reale. Si tratta di una tecnica algoritmica il cui scopo è identificare quali coppie di record di due basi di dati corrispondono ad una stessa unità. Sinonimi di *record-linkage* sono: *exact matching* e

*computerized matching*. Dal primo sinonimo è nata la traduzione italiana di *record linkage*, ovvero abbinamento esatto. Non bisogna farsi ingannare dalla traduzione: il *record linkage* è una tecnica di abbinamento esatto in quanto l'obiettivo è quello di collegare esattamente le unità che appartengono a basi di dati diverse. La seconda definizione fa invece riferimento esplicito al mezzo con il quale le diverse basi di dati vengono integrate: il computer.

Le procedure di *record linkage* esistenti in letteratura si distinguono in deterministiche, semi-deterministiche e probabilistiche.

Nella procedura deterministica si considerano relativi allo stesso soggetto due record che risultano identici dal confronto tra campi identificativi riferiti alla stessa variabile (Figura 5). Gli errori di trascrizione dei dati negli archivi sono molto diffusi ed eterogenei, e questo comporta il non appaiamento di una quantità difficilmente stimabile di record riferiti alla stessa persona.



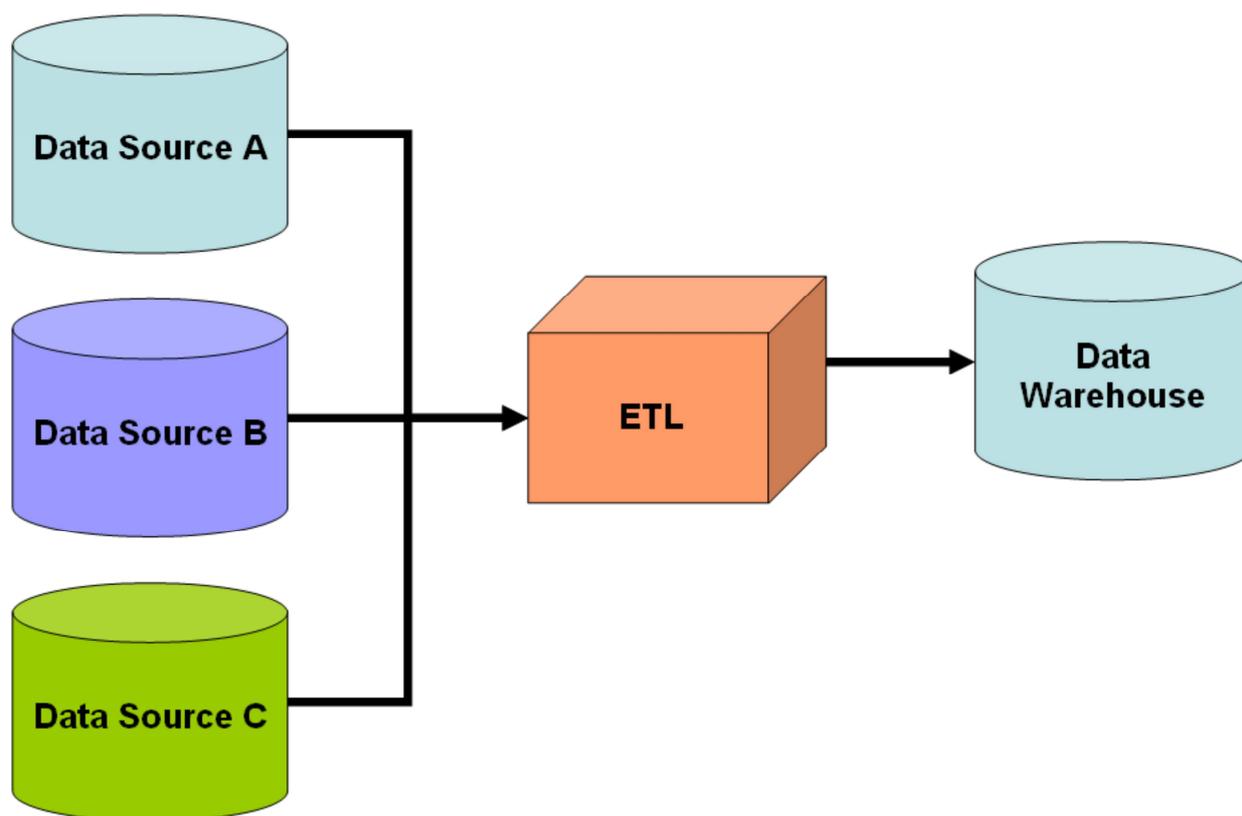
**Figura 5. Record Linkage attraverso il codice identificativo del soggetto**

La procedura semi-deterministica si differenzia dalla precedente sul piano operativo anche se ne conserva la stessa logica teorica: il confronto passa dall'intero campo identificativo ad un suo sottoinsieme, ad es. le prime 11 cifre del codice fiscale. Questa seconda procedura si basa sulla logica probabilistica di ritrovare un maggior numero di errori all'aumentare della lunghezza del campo e sulla probabilità più elevata di riscontrare errori nella parte finale del campo.

Infine la procedura probabilistica confronta ogni campo all'interno delle due chiavi stabilite e assegna un punteggio ad ogni confronto, positivo in caso di concordanza e negativo in caso di discordanza. Al punteggio è associato un peso sulla base dell'attendibilità del campo, definita come

la probabilità di commettere errori di registrazione nel campo desiderato, e del suo potere discriminante, definito come la probabilità che la variabile assuma una stessa modalità. Il vantaggio sta nella possibilità di poter determinare l'entità dell'errore di *linkage*; lo svantaggio è che non è sempre praticabile in quanto si rende necessaria una elevata potenza di calcolo.

L'integrazione dei diversi archivi si concretizza nell'attribuzione al singolo paziente del complesso dei fattori (data nascita, sesso, eventuali prescrizioni farmacologiche, eventuali ricoveri) e nella distribuzione di questi dati lungo un intervallo temporale non finito. Il risultato finale di questo procedimento è, a livello del singolo assistito, la definizione di un profilo clinico, analitico e cronologico e, a livello di aggregato, la creazione di una banca dati epidemiologia di popolazione (Figura 6). Ciò offre l'opportunità di utilizzare queste fonti informative per scopi più ampi rispetto a quelli per i quali sono disegnati, implementati e alimentati. In altri termini, oltre alla gestione delle prestazioni sanitarie, il loro utilizzo può essere esteso per produrre evidenze sull'utilizzo e sull'impatto clinico ed economico delle cure mediche nella pratica clinica corrente.



**Figura 6. Costruzione di una banca dati di popolazione**

## 1.6. REFERENZE

2. Wright J, Williams R, Wikinson JR “Development and importance of health needs assessment”, *BMJ* 1998; 316: 1310-1313.
3. Williams R, Wright J “Epidemiological issues in health needs assessment”, *BMJ* 1998; 316: 1379-1382
4. Anderson LM, Brownson RC, Fullilove MT, Teutsch SM, Novick LF, Fielding J, Land GH. Evidence-based public health policy and practice: promises and limits. *Am J Prev Med* 2005;28 (5 Suppl):226-30.
5. Dobrow MJ, Goel V, Upshur RE. Evidence-based health policy: context and utilisation. *Soc Sci Med* 2004;58(1):207-17.
6. Garrison Jr. LP, Neumann PJ, Erickson P, et al. Using real-world data for coverage and payment decisions: The ISPOR real-world data task force report. *Value Health* 2007;10:326-35.
7. Haynes B. Can it work? Does it work? Is it worth it? The testing of healthcare interventions is evolving. *BMJ* 1999; 319: 652-3.
8. Lawrenson R, Williams T, Farmer R. Clinical information for research; the use of general practice databases. *J Public Health Med* 1999,21:299-304.
9. Menditto E, Citarella A, Cammarota S, Sabatella C, Riegler S. L'utilizzo dei database amministrativi per la ricerca di base e la programmazione sanitaria: l'esperienza dell'ASL Salerno 2. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2009;2(1):24-29.
10. Niessen LW, Grijseels EW, Rutten FF. The evidence-based approach in health policy and health care delivery. *Soc Sci Med* 2000; 51(6):859-869.
11. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther.* 1999 Jun; 21(6):1074-90.

# **CAPITOLO 2**

## **OBIETTIVO**

## 2.1.OBIETTIVO

Le patologie croniche rappresentano la sfida principale dei sistemi sanitari dei Paesi sviluppati così come di quelli in via di sviluppo. Secondo l'OMS in Europa le malattie croniche provocano almeno l'86% dei morti e il 77% del carico di malattia.

Il progressivo incremento della vita media ha come effetto diretto un aumento dei soggetti con patologie croniche, soprattutto pazienti anziani, caratterizzati da elevata vulnerabilità per la compresenza di due o più malattie croniche. Questo fenomeno, in inglese noto come *multimorbidity* (in italiano tradotto con il nome di “multimorbosità”), rappresenta un'entità ancora largamente sconosciuta sia sul versante epidemiologico sia su quello dell'impatto sui sistemi sanitari [1].

È noto che la presenza di più malattie croniche nello stesso individuo aumenta il rischio di peggioramento dello stato di salute e di andare incontro a disabilità, trattamenti inappropriati ed eventi avversi. Tuttavia, sono ancora largamente insufficienti le evidenze riguardanti gli effetti delle cure multiple con il loro relativo profilo rischio/beneficio, e mancano dati sull'effettiva entità del “carico terapeutico”, sia diagnostico che farmacologico, derivante dal rispetto dei singoli protocolli [2]. Un recente articolo di Barnett et al, pubblicato su Lancet, affronta in modo diretto il problema ancora insoluto della stima dell'effettivo carico della multimorbosità sul sistema sanitario, e lo fa attraverso un'analisi dei dati nazionali raccolti dall'Unità di Informatica clinica dell'Università di Aberdeen nel Regno Unito [3]. Si tratta dell'archivio completo delle cartelle cliniche dei cittadini afferenti a 314 Unità di assistenza primaria (Primary Care Trusts) che servono circa un terzo della popolazione dell'intera Scozia (1.750.000 persone). L'analisi di prevalenza ha considerato le 40 malattie croniche più frequenti ed è stata stratificata per le consuete variabili demografiche, sesso ed età, e per livello socioeconomico, utilizzando l'indice di Carstairs per misurare la deprivazione nell'area di residenza dell'assistito [4]. I risultati confermano la diffusione del fenomeno: il 42,2% della popolazione è affetta da almeno una patologia cronica, il 23,2% presenta comorbidità, e l'8,3% la compresenza di una malattia fisica con una mentale. Le più colpite sono le donne e, come facilmente intuibile, si osserva un aumento progressivo della multimorbosità con l'età (intorno ai 65 anni la maggior parte delle persone presenta almeno due patologie croniche), mentre ciò che emerge inaspettatamente dall'analisi è che il numero maggiore, in termini assoluti, di persone affette da due o più patologie ha meno di 65 anni e che due terzi di queste ultime presenta comorbidità fisica e mentale. L'associazione fra deprivazione socioeconomica e prevalenza di malattie croniche è ben documentata da numerose evidenze [5]; i dati di questo studio evidenziano come soggetti relativamente giovani residenti nelle aree maggiormente deprivate subiscano un carico di

multimorbosità sovrapponibile a quello di persone di 10-15 anni più anziane viventi in aree più abbienti. Il gradiente socioeconomico diventa poi particolarmente accentuato nei casi di comorbosità fisica e mentale, soprattutto se si tratta di depressione, a ulteriore conferma della spiccata vulnerabilità sanitaria dei gruppi di popolazione economicamente più svantaggiati [6].

Per una gestione funzionale ed efficiente delle risorse sanitarie per la prevenzione e il controllo delle malattie croniche è necessario disporre di un sistema di monitoraggio continuo del quadro epidemiologico a livello di popolazione. Fondamentale imprescindibile è, dunque, una fotografia della realtà presente che consenta di identificare le aree che necessitano di maggior intervento.

Lo scopo della presente tesi è lo sviluppo di un metodo in termini di analisi ed interpretazione dei dati provenienti dalle banche dati amministrative. In particolare, si pongono obiettivi di stima e governo della spesa a carico del Sistema Sanitario Nazionale, discutendo il potere informativo delle informazioni emergenti sia da una analisi verticale (separata) sia da una analisi orizzontale (integrata) delle banche dati amministrative.

La **PARTE A** del presente lavoro è dedicata alla ridefinizione e applicazione di algoritmi identificativi delle patologie croniche a partire dai dati presenti nel flusso della farmaceutica territoriale. Obiettivo è ottenere una stima della popolazione affetta da patologie croniche utilizzando il database della farmaceutica territoriale e di confrontare le stime ottenute con quelle ricavate da altre fonti informative.

La **PARTE B** del presente lavoro è dedicata ad investigare le potenzialità dell'analisi integrata di archivi elettronici al fine di ottenere informazioni utili a comprendere l'*effectiveness a lungo termine* degli interventi erogati. In particolare il lavoro si è basato sul confronto delle insuline di origine umana (insuline a minor costo) versus gli analoghi dell'insulina (insuline a costo più elevato) in termini di riduzione di rischio di complicanza a lungo termine in una popolazione diabetica ben definita.

## 2.2. REFERENZE

1. Weiss CO, Boyd CM, Yu Q, Wolff JL. Patterns of prevalent major chronic disease among older adults in the United States. *JAMA* 2007; 298 (10): 1160-62.
2. Ministero della Salute, Direzione Generale del Sistema Informativo e Statistico Sanitario. *Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2009-2010*.
3. Barnett K, Mercer SW, Norbury M et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012; 380: 37-43.
4. Carstairs V, Morris R. *Deprivation and health in Scotland*. Aberdeen: Aberdeen University Press, 1991.
5. Eachus J, Williams M, Chan P et al. Deprivation and cause specific morbidity: evidence from the Somerset and Avon survey of health. *BMJ* 1996; 312: 287-92.
6. Marmot M. Social determinants of health inequalities. *Lancet* 2005; 365: 1099-104.

# PARTE A

## **CAPITOLO 3**

# **ANALISI DELLE “CRONICITÀ”**

### 3.1 RATIONALE

Diversi studi in letteratura hanno dimostrato che l'analisi dei dati di prescrizione dei farmaci, derivanti dalla lettura delle ricette mediche, rappresentano uno strumento efficace per poter realizzare una fotografia dello "stato di cronicità" di una popolazione [1-4].

Infatti, questi dati offrono una serie di vantaggi. In primo luogo, vi sono farmaci che possono essere "traccianti" per una particolare patologia, ad es. il trattamento con insulina e il diabete [5-6]. In secondo luogo, l'utilizzo concomitante di più farmaci può offrire una stima della quota di soggetti con multi morbosità (MCC, *Multiple Chronic Condition*). Infine, da non trascurare, questi dati sono facilmente accessibili e poco costosi.

Tuttavia vi sono anche importanti limiti da considerare. I farmaci possono avere più indicazioni terapeutiche e in questi casi è sicuramente difficile l'attribuzione di una data terapia farmacologica ad una ben definita patologia; si pensi, ad esempio, ai farmaci anti-infiammatori che possono essere usati sia per il trattamento di condizioni reumatologiche che per l'emicrania. Inoltre, non sono rari i casi in cui il medico prescrive un farmaco fuori le indicazioni terapeutiche per le quali questo ha ricevuto l'approvazione (*off label*) [7]. Ancora, ci sono malattie che possono essere tenute sotto controllo attraverso l'ausilio di interventi non farmacologici, come, ad esempio, il diabete trattato solo con la dieta. Infine, molto spesso un soggetto pur affetto da una condizione patologica cronica può non assumere in maniera regolare il farmaco.

Nonostante tali limitazioni l'analisi dei dati relativi alle prescrizioni farmaceutiche si rileva particolarmente utile per ottenere una stima del numero di soggetti affetti da una o più patologie croniche, soprattutto in un paese come l'Italia ove vige un sistema di rimborso di tipo centralizzato [7-10].

Alla luce di tali considerazioni, gli obiettivi di questo studio sono stati: 1) ridefinire e applicare algoritmi identificativi delle patologie croniche attraverso l'analisi dei dati provenienti dal flusso della farmaceutica territoriale convenzionata della Regione Campania; 2) definire come questo modello potrebbe identificare pattern di morbilità nell'ambito della popolazione generale regionale; 3) confrontare le stime di prevalenza ottenute attraverso questo modello con quelle disponibili da indagini campionarie ad hoc; 4) analizzare l'impatto dell'età e delle patologie croniche sulla spesa farmaceutica.

### 3.2 FONTE DEI DATI

La valutazione dello stato di cronicità della popolazione è stata effettuata attraverso l'analisi della banca dati della farmaceutica convenzionata della Regione Campania.

A partire dal 2005 è stato generato presso il C.I.R.F.F. dell'Università di Napoli "Federico II" un database della farmaceutica convenzionata ottenuto attraverso l'acquisizione dei dati provenienti dalle ricette spedite a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) dalle farmacie territoriali alle AA.SS.LL. e inviate al C.I.R.F.F. tramite il Settore Farmaceutico Regionale [11]. Il database è stato generato sulla base di un tracciato record concordato con la Regione (Tabella 3).

Attraverso il *record linkage* con la banca dati del farmaco e delle DDD (*Defined Daily Dose*), fornite rispettivamente da Farmadati e DURG-Italia, il database è stato poi arricchito con dati relativi all'anagrafica del farmaco, quali la denominazione e codice ATC del farmaco, il numero delle unità per confezione e relativo dosaggio, nonché il numero di DDD per confezione [12]. Sono oggetto di rilevazione tutti i farmaci erogati dalle farmacie, sia private che pubbliche, che dispensano ai residenti della Regione Campania, su presentazione di ricetta medica, nei limiti delle prestazioni erogabili dal SSN. Sono, pertanto, esclusi dall'analisi i dati relativi ai farmaci di classe C, nonché i farmaci di classe A acquistati direttamente dai cittadini e i farmaci erogati direttamente dalla strutture sanitarie.

I dati analizzati per il presente lavoro provengono dalla lettura mensile delle ricette erogate relative all'anno 2010.

**Tabella 3.** Tracciato record.

<b>Campo</b>	<b>Nome</b>	<b>Descrizione</b>	<b>Formato</b>	<b>Posizione</b>	<b>Lunghezza</b>
1	Regione	Codice ISTAT Regione	Numerico	1-3	3
2	ASL	Codice ISTAT ASL	Numerico	4-6	3
3	IDmed	Codice regionale medico	Numerico	7-12	6
4	CF	Codice fiscale assistito	Stringa	13-28	16
5	Codrir	Codice della ricetta	Stringa	29-44	16
6	Tiporice	Tipologia della ricetta	Stringa	45-46	2
7	Suggeri	Tipo di prestazione	Stringa	47-47	1
8	Datapres	Data di prescrizione della ricetta	Numerico	48-55	8
9	Datasped	Data di spedizione della ricetta	Numerico	56-63	8
10	Codfarm1	Codice dei farmaci presenti in vigore	Numerico	64-73	10
11	Codfarm2	Codice dei farmaci presenti in vigore	Numerico	74-83	10
12	Codfarm3	Codice dei farmaci presenti in vigore	Numerico	84-93	10
13	Codfarm4	Codice dei farmaci presenti in vigore	Numerico	94-103	10
14	Codfarm5	Codice dei farmaci presenti in vigore	Numerico	104-113	10
15	Codfarm6	Codice dei farmaci presenti in vigore	Numerico	114-123	10
16	Pezzi	Numero totale pezzi prescritti	Numerico	124-124	1
17	Esenzione	Tipo di esenzione	Stringa/ Numerico	125-130	6
18	Lordo	Costo lordo della ricetta	Numerico	131-139	9
19	Ticket	Differenza costo rispetto al generico	Numerico	140-148	9
20	Netto	Costo netto della ricetta	Numerico	149-157	9
21	Galenici	Costo lordo del galenico	Numerico	158-166	9
22	AIFA1	Nota AIFA1	Stringa	167-169	3
23	AIFA2	Nota AIFA2	Stringa	170-172	3

### 3.3 ALGORITMO

Il primo *step* per la generazione dell'algoritmo è stato generare una lista delle patologie croniche potenzialmente tracciabili attraverso i farmaci di classe A ottenuta adattando il *Chronic Disease Score Classification* di Clark et al. Patologie non rilevate attraverso il solo flusso dei farmaci di classe A sono state escluse (ad es. l'ansia viene trattata in misura rilevante con farmaci di classe C).

Il secondo *step* ha previsto una revisione delle categorie terapeutiche *proxy* per una data condizione cronica rispetto al lavoro di Clark et al. Tale revisione nasce sia da una approfondita ricerca bibliografica sia dalle vigenti NOTE AIFA che in Italia indicano in maniera precisa le condizioni di prescrivibilità per alcune classi di farmaci [13].

Il terzo *step* è stato la definizione dei criteri in base ai quali viene stabilita l'associazione farmaco-patologia. Il primo criterio prevede che l'associazione venga stabilita solo se il farmaco viene assunto in maniera non occasionale; il secondo, che le classi di farmaci associate ad una data patologia debbano essere mutualmente esclusive, ossia una stessa categoria terapeutica non può essere associata a più di una condizione cronica. In alcuni casi l'associazione farmaco-patologia è molto consistente, es. farmaci antidiabetici (ATC A10) e diabete; in altri richiede che vengano fatte una serie di assunzioni. Ad es. nell'ambito dei farmaci cardiovascolari, i diuretici possono essere usati sia per l'insufficienza cardiaca congestizia che per l'ipertensione rendendo impossibile differenziare il tipo di patologia dal pattern prescrittivo. In questo caso, è stata creata un'unica categoria generalmente indicata come "cardiovascolare" comprendente ipertensione, aritmie cardiache, aterosclerosi e insufficienza cardiaca. In Tabella 4 sono riportate la lista della condizioni croniche e dei codici ATC dei farmaci ad esse associate.

**Tabella 4.** Algoritmi identificativi delle condizioni patologiche croniche

Patologia cronica	Descrizione terapia	ATC
Alzheimer	Anticolinesterasici	N06DA, N06DX
Condizioni reumatologiche	Farmaci antiinfiammatori/antireumatici non steroidei, preparati a base di oro, penicillamina e sostanze analoghe, aminochinoline	M01AB, M01AC, M01AE, M01AG, M01AH, M01AX, M01CB, M01CC, P01BA
Diabete	Insuline, biguanidi, sulfoniluree	A10AA, A10AB, A10AC, A10AD, A10AE, A10BA, A10BB, A10BD, A10BF, A10BH, A10BX
Emicrania	Alcaloidi della segale cornuta, 5ht1-antagonisti	N02CA, N02CC, N02CX
Fibrosi cistica	Enzimi pancreatici	A09AA
HIV/AIDS	Nucleosidi e nucleotidi, inibitori della trascrittasi inversa	J05AB, J05AD, J05AE, J05AF
Morbo di Crohn e colite ulcerativa	Corticosteroidi intestinali	A07EC
Parkinson	Dopamine, inibitori della MAO b	N04AA, N04BA, N04BB, N04BC, N04BD, N04BX
Patologie Cardiovascolari	Glicosidi digitali, antiaritmici diuretici, bloccanti dei recettori alfa e beta adrenergici, ACE inibitori, calcio-antagonisti, vasodilatatori antiipertensivi	C01AA; C01BA; C01BB; C01BC; C01BD; C01DA; C02AB; C02AC; C02CA; C03AA; C03BA; C03CA; C03CX; C03DA; C03EA; C03EB; C07AA; C07AB; C09AA, C09AA, C09BA, C09BB
Psoriasi	Antipsoriasici per uso topico ed orale	D05AX, D05BB
Disordini della tiroide	Ormoni tiroidei, agenti antitiroide	H03AA, H03BA, H03BB, H03BC
Malattia di Paget, altre condizioni croniche di osteoporosi	Bifosfonati, calcitonina	A12AA, A12AX, G03XC, H05AA, H05BA, M05BA, M05BB, M05BX
Patologie Neuropsichiatriche	Antidepressivi, antipsicotici	N03AA, N03AB, N03AD, N03AE, N03AF, N03AG, N03AX, N05AA, N05AB, N05AC, N05AD, N05AE, N05AF, N05AG, N05AH, N05AL, N05AN, N05AX, N05BA, N05BB, N05BC, N05BE, N06AA, N06AB, N06AF, N06AG, N06AX
Patologie Oftalmiche	Simpaticomimetici, parasimpaticomimetici, inibitori dell'anidrasa, beta-bloccanti oftalmici	S01EA, S01EB, S01EC, S01ED, S01EE, S01EX
Patologie Oncologiche	5HT3-antagonisti, antineoplastici	A04AA, H01CB, L01AA, L01AB, L01AC, L01AD, L01AX, L01BA, L01BB, L01BC, L01CA, L01CB, L01CD, L01CX, L01DA, L01DB, L01DC, L01XA, L01XB, L01XC, L01XD, L01XE, L01XX, L02AE, L02BA, L02BB, L02BG, L03AA, L03AX, R05DA, R05DB, R05DE, R05DF
Patologie Renali	Farmaci per trattamento dell'ipercalemia e iperfosfatemia	B03XA, V03AE
Patologie Respiratorie	Corticosteroidi inalatori, beta2-adrenergici agonisti, antagonisti dei recettori leucotrienici, cromolina	R03AB, R03AC, R03AK, R03BA, R03BB, R03BC, R03BX, R03CA, R03CB, R03CC, R03CK, R03DA, R03DB, R03DC, R03DX
Tubercolosi	Antibiotici, isonazide	J04AB, J04AC, J04AK, J04AM

### 3.5 ANALISI

A seguito dell'acquisizione dei dati, è stata rivolta una particolare attenzione al tipo di controlli necessari a garantire una buona qualità dell'informazione. Pertanto, prima di effettuare qualsiasi tipo di analisi abbiamo proceduto alla validazione dei dati contenuti nel flusso.

L'analisi di coerenza intravariabile ha avuto lo scopo di verificare la corretta compilazione dei campi in base allo schema di struttura dei tracciati record fornita. Per ciascun campo il confronto di congruità è stato condotto in base al formato del campo (i.e. alfanumerici, data), lunghezza e schema di codifica.

In particolare i dati acquisiti sono stati poi sottoposti alle seguenti procedure di controllo:

- controllo del codice del farmaco e dell'importo lordo (incrocio tra la banca dati delle prescrizioni generata e la banca dati dei farmaci fornita da Farmadati)
- controllo formale del codice fiscale
- scarti dei record inconsistenti (a fronte delle verifiche precedenti)
- inserimento dei campi calcolati ( es. importo lordo corretto, DDD)

- arricchimento dei record con attributi che identificano la bontà del singolo campo cui si riferiscono
- eliminazione dei record duplicati.

La quota di ricette in cui il codice fiscale dell'assistibile e/o il codice identificativo del farmaco (codice Minsan) era assente o non coerente è stata esclusa dall'analisi.

In Tabella 5 è riportata la quota di ricette validate secondo le procedure di controllo sopraindicate e utilizzate nelle analisi. L'ASL Napoli 1 centro non è stata inclusa nell'analisi in quanto il flusso di dati ad essa pertinenti non è stato inviato al C.I.R.F.F. entro i tempi prestabiliti.

I dati demografici, usati come denominatore per le stime di prevalenza, provengono dal sito internet dell'ISTAT [14]. I valori utilizzati, aggiornati al 1° gennaio 2010, sono stati normalizzati (popolazione aggiustata) in proporzione alla quota di ricette validate per ciascuna ASL, riportate in Tabella 5.

Sebbene l'associazione tra classe terapeutica e condizione cronica è stata definita secondo i criteri sopraindicati, per aumentare la specificità dell'algoritmo è stato applicato il cut-off di almeno 4 prescrizioni/anno prima di definire il soggetto come "cronico". In tal modo sono stati esclusi i soggetti che assumano in maniera occasionale il farmaco .

I risultati ottenuti attraverso l'applicazione degli algoritmi identificati sono stati confrontati con le stime di prevalenza provenienti dall'indagine multiscopo sulle famiglie "Aspetti della vita quotidiana" realizzata annualmente dall'ISTAT per fornire informazioni precise sulla percezione dello stato di salute della popolazione in Italia e per singola Regione, sulla presenza di patologie croniche, stili di vita e alcuni consumi sanitari.

Le analisi sono state eseguite per fasce di età (<18; 18-64; ≥65 anni). E' stato calcolato lo scostamento rispetto al 2009 e il tasso di crescita medio composto annuo CAGR (*Compound Average Growth Rate*), relativo al periodo 2005-2010 (orizzonte temporale totale disponibile). Di seguito è riportata la formula applicata per il calcolo del CAGR:

$$\text{CAGR (\%)} = \left( \left( \frac{\text{valore finale}}{\text{valore iniziale}} \right)^{1/N} - 1 \right) \times 100$$

dove *N* è il numero di anni nel periodo considerato

**Tabella 5.** Controllo di qualità dei dati

ASL	N. ricette (A)	Linkage database Codice del farmaco	Linkage database Codice Fiscale	Linkage database Codice Fiscale e Codice Farmaco (B)	% B/A*
<b>Avellino</b>	4.535.959	4.535.959	4.532.605	4.532.605	99,9
<b>Benevento</b>	3.040.155	3.040.155	3.038.013	3.038.013	99,9
<b>Caserta</b>	9.101.335	9.101.335	9.079.930	9.079.930	99,8
<b>Napoli 2 Nord</b>	9.657.077	9.657.077	9.635.314	9.635.314	99,8
<b>Napoli 3 Sud</b>	9.929.470	9.928.494	9.916.761	9.915.787	99,9
<b>Salerno</b>	11.637.571	11.637.569	11.623.292	11.623.290	99,9

\* Percentuale di ricette utilizzate nelle analisi

**Tabella 6.** Popolazione residente al 1 gennaio 2010 - dati ISTAT

ASL	RESIDENTE	AGGIUSTATA <sup>§</sup>	AGGIUSTATA* PESATA
<b>Avellino</b>	439.036	438.597	473.685
<b>Benevento</b>	288.283	287.995	316.794
<b>Caserta</b>	910.006	908.186	880.940
<b>Napoli 2 Nord</b>	1.036.436	1.034.363	920.583
<b>Napoli 3 Sud</b>	1.011.804	1.010.792	970.361
<b>Salerno</b>	1.107.652	1.106.544	1.161.872

§ popolazione aggiustata in base alla percentuale di ricette validate

\* popolazione usata come denominatore nelle analisi

### 3.6 RISULTATI

Nel 2010, attraverso gli algoritmi indicati in Tabella 5, sono stati catturati oltre 1.300.000 soggetti con una o più condizioni patologiche che rappresentano il 27,7% della popolazione generale osservata (Tabella 7). Circa ¼ della popolazione tra 18-64 anni ha almeno una delle condizioni patologiche indicate, mentre tra gli ultrasessantacinquenni oltre l'80% della popolazione è affetta da una o più patologie croniche. Rispetto al 2009, si assiste ad un incremento del numero di soggetti cronici pari al 6,2%; l'indice di crescita annua calcolato per il periodo 2005-2010 risulta pari all'1,8%. In termini di spesa, la popolazione cronica, pur rappresentando solo il 28% della popolazione totale, assorbe circa l'83% della spesa farmaceutica totale. L'incidenza sulla spesa, come atteso, cresce con l'avanzare dell'età rappresentando oltre il 90% nella fascia di età più anziana (Tabella 7).

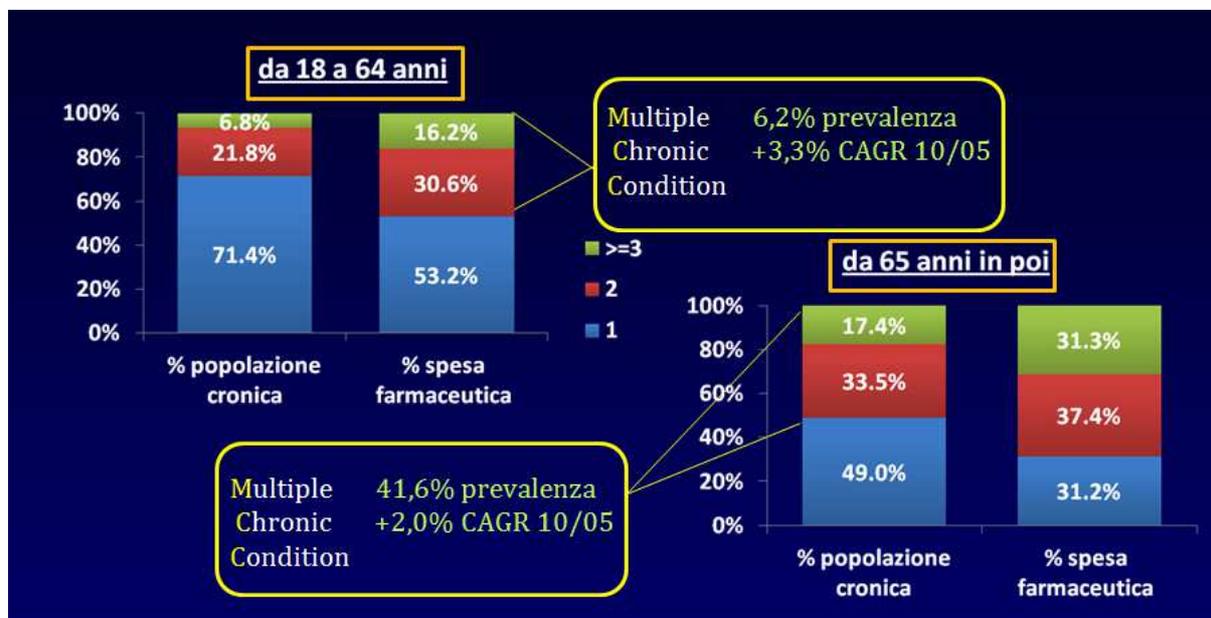
**Tabella 7.** Popolazione cronica e impatto sulla spesa farmaceutica.

Classi di età	POPOLAZIONE CRONICA				SPESA FARMACEUTICA				
	N soggetti	% pop	Δ10/09	CAGR 10/05	Spesa farmaceutica totale	Spesa annua per soggetto	% sulla Spesa totale	Δ10/09	CAGR 10/05
<b>Totale</b>	<b>1.327.269</b>	<b>27,7 %</b>	<b>6,17 %</b>	<b>1,79 %</b>	<b>755.301.927 €</b>	<b>569,1 €</b>	<b>83,1 %</b>	<b>5,94%</b>	<b>1,84%</b>
<b>0-17</b>	49.591	5,1 %	7,33%	2,76%	12.723.337 €	256,6 €	35,7 %	19,45%	7,51%
<b>18-64</b>	668.344	21,8 %	6,38%	2,02%	310.851.239 €	465,1 €	74,6 %	6,87%	2,36%
<b>65&gt;=</b>	609.334	81,9 %	4,94%	0,49%	431.727.351 €	708,5 €	94,6 %	3,92%	0,62%

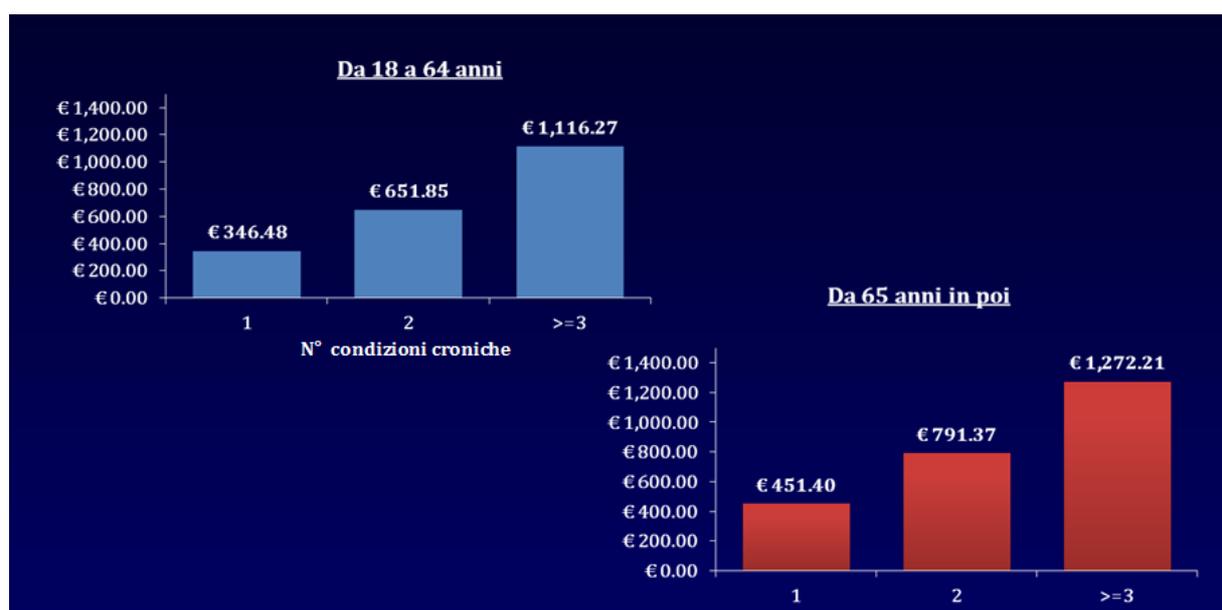
Nell'ambito della popolazione con almeno una patologia cronica identificata, circa il 29% nella fascia di età 18-64 anni ed il 51% nella fascia di età superiore ai 65 anni ha più di una condizione cronica (MCC, *Multiple Chronic Condition*), con un CAGR<sub>2010/2005</sub> pari a 1,5% e 1,8% rispettivamente. Ciò corrisponde ad una prevalenza delle MCC pari a 6,2% nella fascia di età 18-64 anni e 41,6% negli ultrasessantacinquenni. L'incidenza delle MCC sulla spesa farmaceutica totale risulta pari al 46,8% e 68,8% rispettivamente (Figura 7).

La spesa farmaceutica annua per soggetto cronico aumenta al crescere del numero di condizioni croniche in maniera indipendente dall'età: da 346,48 € in presenza di una sola condizione cronica a

1.116,27 € in presenza di più di tre condizioni croniche nella fascia di età 18-64 anni e da 451.40 € a 1.272.21 € negli ultrasessantacinquenni (Figura8).



**Figura 7.** Popolazione cronica e spesa farmaceutica per numero di condizioni patologiche



**Figura 8.** Spesa farmaceutica annua per numero di condizioni croniche

In Tabella 8 è riportato il confronto tra le stime di prevalenza ottenute attraverso l'applicazione dei nostri algoritmi con quelle ricavate dall'indagine multiscopo realizzata dall'ISTAT. Per il diabete, le patologie cardiovascolari e neuropsichiatriche le stime derivanti dall'analisi della Banca Dati della Farmaceutica (BDF) si avvicinano a quelle rilevate dall'ISTAT; per altre patologie, invece, sono invece molto distanti.

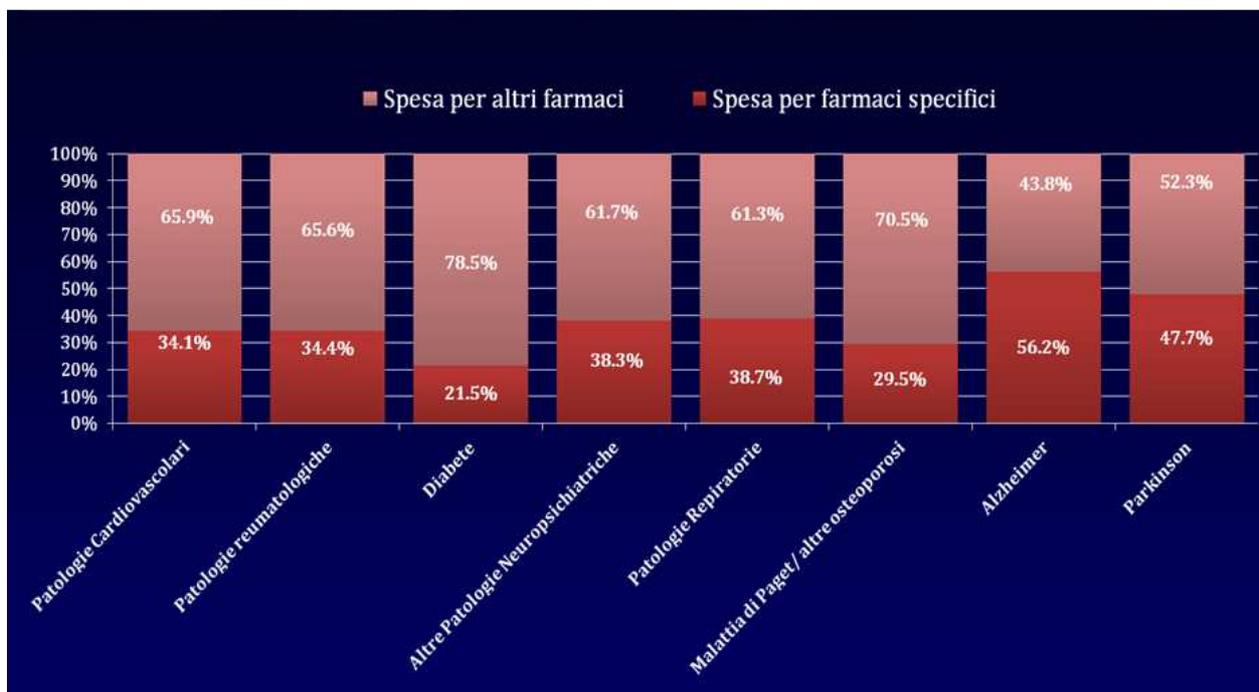
In Tabella 9 sono riportati i costi annui per paziente in termini di spesa farmaceutica per singola patologia; mentre la Figura 9 mostra la ripartizione della spesa farmaceutica per patologia cronica suddivisa per “farmaci specifici per il trattamento della patologia” e “altri farmaci”. Questa ripartizione conferma l'importanza delle comorbidità per patologie quali il diabete ove le risorse assorbite dalle complicanze ad esso associate rappresentano circa i  $\frac{3}{4}$  del totale della spesa farmaceutica sostenuta per tale patologia.

**Tabella 8.** Confronto delle stime di prevalenza espresse per 1000 abitanti ottenute da BDF e ISTAT

Condizione	ISTAT* da Survey	Prevalenza per 1000 da BDF
Patologie Cardiovascolari	171,0	186,7
Patologie reumatologiche	158,0	60,9
Diabete	47,0	45,6
Patologie Neuropsichiatriche	41,0	37,6
Patologie Respiratorie	56,0	34,8
Malattia di Paget/ altre osteoporosi	73,0	12,8
Parkinson	na	4,0
Alzheimer	na	0,26

**Tabella 9.** Costo annuo per paziente per patologia cronica specifica.

Condizione	Costo annuo per caso	% con 2 o più comorbilità
Patologie Cardiovascolari	237,8€	16,4%
Patologie reumatologiche	41,5 €	30,3%
Diabete	189,6 €	35,6%
Patologie Neuropsichiatriche	286,7 €	28,3%
Patologie Respiratorie	326,6 €	25,0%
Malattia di Paget/ altre osteoporosi	269, 2 €	46,5%
Parkinson	634,6 €	49,5%
Alzheimer	918,8 €	55,8%



**Figura 9.** Ripartizione della spesa farmaceutica per patologia cronica

### 3.7 DISCUSSIONE

Dai risultati del presente studio emerge una fotografia relativa allo stato di cronicità della popolazione in Regione Campania. Nonostante l'invecchiamento della popolazione sia considerato uno dei principali fattori di consumo di risorse sanitarie, dalle analisi effettuate emerge che la domanda farmaceutica è determinata non solo dall'età ma soprattutto dallo stato di salute della popolazione. Questi risultati sono coerenti con quelli ottenuti da altri studi eseguiti su altre popolazioni in Italia [9]. Il confronto con i dati ISTAT dimostra come il flusso della farmaceutica convenzionata costituisca uno strumento utile per iniziare a delineare un quadro delle cronicità in una determinata popolazione. Rispetto alle stime ottenute dalle surveys, per il diabete il farmaco si dimostra tracciante della patologia, mentre per altre condizioni quali patologie reumatologiche e osteoporosi la concordanza tra le stime ottenute dalla BDF e surveys risulta molto bassa. Una possibile spiegazione per questa discrepanza tra BDF e ISTAT potrebbe essere dovuta al fatto che, come suggerito in diversi studi, le stime derivanti dalle interviste specie per talune condizioni sono spesso sovrastimate in quanto la diagnosi è *self-reported* [15-16]. Infatti, è noto che le informazioni *self-reported* sono più precise ed affidabili quando la patologia è clinicamente ben definita, come nel caso del diabete e dei disturbi cardiovascolari; mentre, in presenza di una definizione più ampia e incerta della patologia le differenze tra le informazioni cliniche e quelle *self-reported* potrebbero essere più ampie. E' stato dimostrato, infatti, che i soggetti nelle *surveys* tendono a sovrastimare le condizioni reumatologiche.

Di contro, i casi identificati attraverso i dati di prescrizione farmaceutica sono relativi a soggetti presumibilmente che si ritrovano in uno stadio più severo della malattia o comunque nella fase conclamata della malattia. E' il caso del diabete non farmacologicamente trattato che non viene catturato attraverso il BDF. Ciò di certo riduce la sensibilità del modello. Inoltre è da tener conto che vi sono patologie, quali l'Alzheimer e il Parkinson, che non possono essere catturate in maniera adeguata dal modello in quanto la maggior parte dei farmaci specifici per la patologia sono erogati per distribuzione diretta e quindi non rilevabili attraverso il flusso della farmaceutica territoriale convenzionata. Infine, l'incapacità in taluni casi di poter distinguere tra le condizioni croniche sulla base del pattern prescrittivo limita l'abilità del modello di ottenere stime di prevalenza relative a importanti patologie, quali l'ipertensione e ictus.

Diversi sono, tuttavia, i vantaggi ottenibili dall'applicazione del modello. In primo luogo, la possibilità di ottenere in maniera tempestiva informazioni circa lo stato di salute della popolazione. In secondo luogo, consente di superare i problemi di rappresentatività del campione che in genere caratterizzano le surveys. Ancora, le stime ottenute possono essere aggiornate di frequente; è

possibile avere informazioni circa la quota di soggetti pluripatologici, ossia la quota con un più alto profilo di rischio; inoltre, dato che l'algoritmo si basa sull'utilizzo di un sistema di classificazione internazionale del farmaco (classificazione ATC), è possibile confrontare i risultati ottenuti su popolazioni differenti.

In conclusione, l'analisi dei dati derivanti dalle prescrizioni farmaceutiche si conferma uno strumento estremamente interessante per le Regioni, in quanto capace di fornire tempestivamente dati relativi allo stato di salute della popolazione. In questo senso il modello si rileva un supporto valido per una programmazione sanitaria che intende pianificare interventi che siano mirati e appropriati nell'ottica di una razionale allocazione delle risorse.

### 3.8 REFERENZE

1. Von Korff M, Wagner EH, Saunders K. A chronic disease score from automated pharmacy data. *Journal of Clinical Epidemiology* 1992;45:197–203
2. Lamers LM. Pharmacy costs groups: a risk-adjuster for capitation payments based on the use of prescribed drugs. *Medical Care* 1999;37:824–30
3. Fishman PA, Goodman MJ, Hornbrook MC, Meenan RT, Bachman DJ, O’Keeffe Rosetti MC. Risk adjustment using automated ambulatory pharmacy data: the RxRisk model. *Medical Care* 2003;41:84–99
4. Wiréhn AB, Karlsson HM, Carstensen JM: Estimating disease prevalence using a population-based administrative healthcare database. *Scand J Public Health* 2007, 35(4):424-31.
5. Von Korff M, Wagner EH, Saunders K: A chronic disease score from automated pharmacy data. *Journal of Clinical Epidemiology* 1992, 45:197-203.
6. Maio V, Yuen E, Rabinowitz C, Louis D, Jimbo M, Donatini A, Mall S, Taroni F: Using pharmacy data to identify those with chronic conditions in Emilia Romagna, Italy. *J Health Serv Res Policy* 2005, 10(4):232-8.
7. Maio V1, Yuen E, Rabinowitz C, Louis D, Jimbo M, Donatini A, Mall S, Taroni F. Using pharmacy data to identify those with chronic conditions in Emilia Romagna, Italy. *J Health Serv Res Policy*. 2005 Oct;10(4):232-8
8. Apolone G, Lattuada L: Health coverage in Italy. *J Ambulatory Care Manage* 2003, 26:378-82.
9. Maio V, Manzoli L: The Italian Health Care System:W.H.O.ranking versus public perception. *Pharmacy and Therapeutics* 2002, 27:301-8.
10. Jommi C, Fattore G: Regionalization and drugs cost-sharing in the Italian NHS. *Euro Observer* 2003, 5(3):1-4.
11. Menditto E, Citarella A. Attività di monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche: la collaborazione tra il settore farmaceutico della Regione Campania e il Centro in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF). *CARE Regioni* 2009; Supp(a) n.6
12. World Health Organization (WHO) Oslo. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whooc.no](http://www.whooc.no).
13. AIFA: Agenzia Italiana del farmaco. [<http://www.aifa.it>].
14. ISTAT: Istituto Nazionale di Statistica. Indicatori socio sanitari regionali. [<http://www.istat.it>].

15. Martin LM, Leff M, Calonge N, Garrett C, Nelson DE: Validation of self-reported chronic conditions and health services in a managed care population. *American Journal of Preventive Medicine* 2000;18:215-8.
16. Boudreau DM, Daling JR, Malone KE, Gardner JS, Blough DK, Heckbert SR: A validation study of patient interview data and pharmacy records for antihypertensive, statin, and antidepressant medication use among older women. *American Journal of Epidemiology* 2004, 159:308-17.

# PARTE B

## **CAPITOLO 4**

# **CONFRONTO *EFFECTIVENESS* INSULINE IN BOLO**

## 4.1 INTRODUZIONE

Il forte peso del diabete mellito sulla sopravvivenza e sulla qualità della vita è in gran parte dovuto allo sviluppo delle sue devastanti complicanze a lungo termine [1]. Le complicanze per malattie cardiovascolari causano fino al 65% di tutti i decessi nelle persone con diabete, rappresentando circa l'85% di tutti i costi relativi alle complicanze diabetiche [1,2]. Da un recente studio (DADA study) su un campione di circa 9 milioni di cittadini, appartenenti a 21 AA.SS.LL del centro-sud Italia, è emerso come 1 soggetto diabetico su 4 si ricovera almeno una volta nel corso di un anno. Ciò si traduce in oltre 12.000 ricoveri in eccesso per 100.000 persone all'anno, con enormi ripercussioni economiche [3]. I costi assistenziali sostenuti per la gestione di un paziente diabetico aumentano esponenzialmente con il numero di complicanze. Rispetto a un soggetto diabetico non complicato, il costo si quadruplica in presenza di una complicanza; per poi diventare sei volte maggiore in presenza di due complicanze; nove volte maggiore in presenza di tre complicanze e venti volte maggiore in presenza di quattro complicanze (ARNO study) [4]. E' importante, pertanto, per il decisore comprendere come poter prevenire o rallentare lo sviluppo delle complicanze del diabete.

I *trials* pionieri per il diabete di tipo 1 e di tipo 2 hanno dimostrato una forte relazione inversa tra i livelli di glucosio nel sangue e la presenza di complicanze microvascolari a lungo termine [6-9].

Di recente un numero crescente di evidenze, non ancora pienamente supportate da studi clinici randomizzati, hanno suggerito che l'iperglicemia postprandiale è direttamente coinvolta nello sviluppo di complicanze cardiovascolari [10-11]. Un migliore controllo dei livelli di glucosio postprandiale potrebbe essere un importante obiettivo terapeutico nella prevenzione delle complicanze cardiovascolari in pazienti diabetici.

L'uso degli analoghi dell'insulina ad azione rapida (lispro, aspart, glulisina) è in grado di ridurre le escursioni glicemiche post-prandiali nei soggetti diabetici [12-15]. Tuttavia, i loro effetti sugli *outcomes* a lungo termine sono ancora sconosciuti.

Un recente studio osservazionale ha mostrato che l'utilizzo di glulisina è associato ad una ridotta incidenza di eventi macro- e microvascolari in pazienti con diabete di tipo 2 rispetto all'insulina umana regolare [16]. Tuttavia, avendo utilizzato in questo studio dati provenienti dalle banche dati cliniche della medicina generale non é stato possibile acquisire le informazioni relative a tutti gli eventi, ma solo a quelli registrati dai medici di medicina generale (MMG) .

Alla luce di queste premesse, obiettivo del presente studio è confrontare l'*effectiveness* degli analoghi dell'insulina ad azione rapida *versus* l'insulina umana regolare in relazione al rischio di

complicanza diabetica in una coorte di soggetti diabetici senza complicanze macrovascolari al baseline utilizzando i dati provenienti dalle banche dati amministrative.

## 4.2 METODI

E' stato realizzato uno studio di coorte di tipo retrospettivo utilizzando i dati amministrativi provenienti da quattro Aziende Sanitarie Locali della Regione Abruzzo, relativi a circa 900.000 abitanti (68% della popolazione regionale).

Attraverso la tecnica del record-linkage sono stati integrati i dati delle prescrizioni farmaceutiche, schede di dimissioni ospedaliere, specialistica ambulatoriale ed anagrafica, relativamente al periodo che va dal 1° gennaio 2005 al 31 dicembre 2008 (orizzonte temporale disponibile). Tutte le informazioni sono state collegate tramite un codice identificativo univoco per paziente, opportunamente anonimizzato a tutela della *privacy* del soggetto. Considerato che questo sistema di anonimizzazione è automatizzato, non è stato necessario richiedere né l'approvazione del comitato etico né il consenso informato da parte del paziente per lo svolgimento dello studio.

### 4.2.1 Popolazione in studio

In Figura 10 è riportata la *flow-chart* disegnata per la selezione della popolazione in studio. Primo *step* è stato selezionare dalla popolazione di partenza gli individui che avevano ricevuto almeno quattro prescrizioni di insulina dal 1° gennaio 2005 al 31 dicembre 2005 (anno di *baseline*), in modo da escludere la quota di soggetti trattati in maniera occasionale.

Secondo *step* è stato escludere: (i) i pazienti che nell'anno di *baseline* avevano ricevuto almeno una prescrizione di antiaggreganti (escluso aspirina a basso dosaggio), pentossifillina o nitrati, comunemente utilizzati per il trattamento delle malattie cardiovascolari ischemiche, o una ospedalizzazione con una diagnosi relativa ad una malattia macrovascolare (Tabella 10) ; (ii) soggetti senza prescrizione di insulina umana regolare o analoghi dell'insulina ad azione rapida (insuline in studio); (iii) soggetti che avevano ricevuto sia prescrizioni di insulina umana regolare che di analoghi dell'insulina ad azione rapida durante l'intero orizzonte temporale in studio (1° gennaio 2005 al 31 dicembre 2008).

Terzo *step* è stato suddividere i soggetti in due gruppi mutuamente esclusivi (coorti in studio): quelli trattati con insulina umana regolare e quelli trattati con gli analoghi dell'insulina ad azione rapida. In entrambi i gruppi le insuline in bolo potevano essere state prescritte in monoterapia o in combinazione con altri tipi di insulina (insulina premiscelata e insulina basale) e/o ipoglicemizzanti orali.

Ogni soggetto è stato osservato per tutto il periodo di follow-up, definito come il periodo di tempo intercorrente tra il 1° gennaio 2006 (data inizio osservazione) fino alla prima data di ricovero per qualsiasi complicanza diabetica, decesso o emigrazione, o fino al 31 Dicembre 2008 (data di fine osservazione), a seconda di quale evento fosse avvenuto per primo.

#### **4.2.2 Covariate**

Per ogni paziente sono stati valutati al *baseline* i seguenti fattori di confondimento: età, sesso, complicanze metaboliche e microvascolari, e farmaci concomitanti. L'algoritmo sviluppato per identificare le complicanze microvascolari e metaboliche al *baseline* (usate come variabili *proxy* per la severità e durata del diabete) è descritto in Tabella 10.

Inoltre sono stati incluse, le prescrizioni di altri farmaci anti-diabetici (insuline intermedie/a lunga durata di azione, insuline premiscelate e agenti ipoglicemizzanti orali), aspirina a basse dosi, farmaci antiaritmici, farmaci antiipertensivi e farmaci ipolipemizzanti. Per ogni farmaco anti-diabetico (insulina o ipoglicemizzante orale) abbiamo anche calcolato la dose media giornaliera sulla base dei farmaci dispensati per l'intero periodo di follow-up (suddivisa in quartili). Infine, abbiamo anche valutato il numero di test emoglobina A1c eseguiti dai pazienti durante il follow-up.

#### **4.2.3 Outcomes**

L'outcome primario di questo studio è stato l'incidenza di qualsiasi complicanza correlata al diabete nel periodo di follow-up. L'outcome secondario è stato l'incidenza delle complicanze specifiche diabete-correlate, ossia le complicanze macrovascolari, microvascolari e metaboliche (Tabella 10). Per valutare il rischio di ospedalizzazione abbiamo utilizzato soltanto i ricoveri ospedalieri ordinari (sono stati esclusi i day hospital). Al fine di ridurre il bias associato alla probabilità dell'algoritmo di catturare anche gli eventi prevalenti, per le complicanze a lungo termine del diabete abbiamo considerato solo le diagnosi di dimissione principale.

#### **4.2.4 Analisi statistica**

Il test del *chi-quadrato* e il *t-test* sono stati utilizzati per confrontare le caratteristiche delle due coorti al baseline. Due metodi statistici sono stati utilizzati per valutare gli outcomes di interesse. In primo luogo, abbiamo costruito *Cox proportional hazards models* per ricavare l'hazard ratio (HR) e gli intervalli di confidenza al 95% (IC), utilizzando il gruppo trattato con insulina umana regolare come gruppo di riferimento. Le stime sono state aggiustate per età, sesso, pregressa complicanza microvascolare e/o metabolica, il numero di test HbA1c, utilizzo di aspirina a basse dosi, di farmaci antiaritmici, di antiipertensivi e di farmaci ipolipemizzanti e il dosaggio medio giornaliero di farmaci anti-diabetici suddiviso in quartili.

Tuttavia una valutazione corretta dei *casual treatment effect* dovrebbe essere effettuata calcolando la differenza media tra l'outcome ottenuto dai soggetti dopo il trattamento e quello potenziale che gli stessi avrebbero realizzato nel caso ipotetico in cui non fossero stati trattati (*unità controfattuali*). Se esistono soggetti con caratteristiche tali per cui la probabilità di ricevere il trattamento risulta essere maggiore rispetto ad altri soggetti, è possibile che le stesse caratteristiche, che influenzano il processo di selezione, possano risultare determinanti del successo o dell'insuccesso del trattamento, a prescindere dalla reale efficacia del trattamento stesso. Per ovviare a questo problema, una possibile soluzione è quella di utilizzare un procedimento di matching che consenta di imputare a ogni individuo trattato l'outcome associato a quell'individuo non trattato maggiormente somigliante in termini di determinate caratteristiche al baseline. A tale scopo abbiamo applicato come secondo metodo statistico il *propensity-score (PS) matched Cox proportional hazard analysis*.

In particolare, abbiamo utilizzato il PS per identificare due sottocampioni per ciascuna coorte in trattamento (insulina umana regolare e gli analoghi dell'insulina ad azione rapida) che fossero "bilanciati" per tutte le covariate elencate in Tabella 11. Questo approccio riduce i bias tipici degli studi osservazionali dovuti all'assenza di randomizzazione [17]. Un diagramma di flusso per l'identificazione e la creazione del campione appaiato, insieme alle differenze standardizzate e la prevalenza delle covariate tra i due gruppi di trattamento, è riportato nelle Tabelle supplementari 1 e 2.

Le stime di *Kaplan-Meier* sono state utilizzate per outcomes primari e secondari. Le curve di sopravvivenza sono state confrontate tra i due gruppi di trattamento utilizzando il *log-rank test*.

Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando R (A Language and Environment for Statistical Computing, Release 2.14.1; R Foundation for Statistical Computing, <http://www.R-project.org>) e il software SPSS versione 17.1 per Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

**Tabella 10.** Algoritmo identificativo delle complicanze diabetiche

ICD-9-CM, International Classification of Disease, 9<sup>th</sup> edition, Clinical Modification.

Complication	Clinical condition	ICD-9-CM Diagnosis
Macrovascular	Cardiovascular disease <ul style="list-style-type: none"> <li>Ischemic heart disease</li> <li>Acute myocardial infarction</li> <li>Arrhythmia</li> <li>Congestive heart failure</li> <li>Atherosclerosis</li> </ul>	410.xx (excluding 410.x1) 411.xx, 413.xx, 414.xx 36.0x, 36.1x, 36.2, 36.3, 36.9, 88.5x, 37.8x 410.x1, 427.5
		412
		426.xx, 427.0, 427.1, 427.2, 427.3, 427.4, 427.6x, 427.8x, 427.9
		428.x, 785.5x, 402.01, 402.11, 402.91, 404.01, 404.03, 404.11, 404.13, 404.91, 404.93
		429.2, 440.xx 38.12
Peripheral vascular disease	<ul style="list-style-type: none"> <li>Peripheral vascular disease</li> <li>Lower limb complications</li> </ul>	250.7x, 441.xx, 442.xx, 443.xx, 444.xx, 447.1 38.13, 38.14, 38.16, 38.18, 39.25, 39.29, 39.50, 39.90, 99.10
		040.0, 681.1x, 682.6, 682.7, 707.1x, 711.9, 713.5, 730.0, 730.0x, 730.1x, 730.2x, 730.3x 785.4 84.10-84.19, 86.22
		Cerebrovascular disease
		430.xx-438.xx 38.11, 38.12
Microvascular	Nephropathy	250.4x, 403.xx, 404.xx, 581.81, 584.x, 585, 586, 593.9 38.95, 39.27, 39.42, 39.95, 54.93, 54.98
	Neuropathy	250.6x, 337.1, 354, 355, 357.2, 377.xx, 536.3, 596.54, 607.84, 713.5
	Retinopathy	250.5x, 361.0x, 361.9, 362.0x, 362.1x, 362.83, 364.42, 365.44, 365.6x, 366.1x, 366.41, 369.xx, 377.xx, 379.2x, 369.0x-369.9x, V431 13.xx, 14.33, 14.34, 14.35, 14.53, 14.54, 14.55, 14.73, 14.74
Metabolic	Hyperglycemia <ul style="list-style-type: none"> <li>Ketoacidosis</li> <li>Hyperosmolar</li> </ul>	250.1x
		250.2x
	Hypoglycemia <ul style="list-style-type: none"> <li>Other hypoglycemic coma</li> <li>Hypoglycemia</li> </ul>	250.3x
		251.0, 251.1, 251.2

## 4.3 RISULTATI

### 4.3.1 Caratteristiche basali

In totale, 2.286 pazienti rispondevano ai criteri di inclusione ed esclusione dello studio: 914 trattati con insulina umana regolare e 1.372 trattati con analoghi dell'insulina ad azione rapida. Il numero totale di *person/years* accumulati é stato 2.084 per i soggetti nel gruppo dell'insulina umana regolare e 3.675 per quelli nel gruppo degli analoghi rapidi.

Come mostrato in Tabella 11, i due gruppi in studio differivano per le caratteristiche al *baseline*. Rispetto al gruppo dei pazienti trattati con analoghi rapidi, i pazienti trattati con insulina umana regolare sono risultati essere più anziani, soprattutto donne e soggetti con una maggiore probabilità di ricevere terapie concomitanti con aspirina a basse dosi, farmaci antiipertensivi e farmaci antiaritmici, mentre avevano una minore probabilità di ricevere farmaci ipolipemizzanti e ipoglicemizzanti orali (metformina, sulfonilurea, tiazolidinedioni) e una minore probabilità di eseguire test di HbA1c. Il dosaggio medio giornaliero per tutte le formulazioni di insulina é stato  $1,13 \pm 0,64$  SD nel gruppo trattato con analoghi rapidi vs  $1,03 \pm 0,80$  SD nel gruppo trattato con insulina umana regolare (  $p = 0.001$ ). Per gli ipoglicemizzanti orali, il dosaggio medio giornaliero è stato  $0,72 \pm 0,68$  SD nel gruppo in trattamento analoghi rapidi vs  $0,58 \pm 0,54$  nel gruppo in trattamento con insulina umana regolare (  $p = 0.002$ ). Al *baseline*, nessuna differenza è stata trovata tra i due gruppi in termini di pregresse complicanze microvascolari e metaboliche.

Utilizzando l'approccio del PS, 566 pazienti trattati con insulina umana regolare sono stati appaiati con 566 soggetti trattati con analoghi dell'insulina ad azione rapida. Le caratteristiche al *baseline* delle due sottocoorti sono state bilanciate per tutte le covariate in studio (Tabella 11). Nessuna differenza tra le due coorti è stato trovato per la dose media giornaliera di insulina e di ipoglicemizzanti orali.

### 4.3.2 Follow- up

Durante i 3 anni di follow-up, si sono verificati 286 (31,3 %) eventi incidenti per qualsiasi complicanza diabetica nel gruppo con insulina umana regolare e 235 (17,1 %) nel gruppo degli analoghi dell'insulina ad azione rapida, con una differenza tra i due gruppi statisticamente significativa (  $p < 0,0001$  dal log-rank test ).

Dopo aver aggiustato per le covariate, utilizzando il gruppo dell'insulina umana regolare come gruppo di riferimento, l' HR é stato 0,56 ( IC 95%:0,45-0,69 ) per qualsiasi complicanza diabetica. Nello specifico sono stati rilevati 203 eventi macrovascolari (22,2 %) nel gruppo dell'insulina umana regolare e 147 (10,7 %) nel gruppo degli analoghi dell'insulina ad azione rapida, con una

significativa riduzione delle complicanze macrovascolari associate all'utilizzo degli analoghi rapidi (HR = 0.56, 95% CI :0.43 - 0.72) (Tabella 12). Una differenza statisticamente significativa è stata trovata anche per il rischio di complicanze metaboliche. Tra queste, solo la differenza in eventi iperglicemici è rimasta significativa dopo aver aggiustato per i fattori di confondimento. Al contrario, nessuna differenza tra i due gruppi è stata trovata per rischio di evento microvascolare (Tabella 12) .

I risultati del PS matched hanno confermato questi risultati. In particolare, le differenze tra i due gruppi in relazione al rischio di qualsiasi complicanza diabetica (HR = 0.73 , 95 % CI :0.58 - 0 .92), complicanza macrovascolare (HR = 0.73 , 95 % CI :0.55 - 0 .95) e complicanza metabolica (HR = 0,55 , 95 % CI :0.32 - 0 .94) sono rimasti statisticamente significativi. Tuttavia tra gli eventi macrovascolari, nessuna differenza tra i due gruppi è stata trovata per nessuna delle specifiche condizioni cliniche. L'analisi ha confermato la mancanza di significatività statistica per la differenza nei tassi di complicanze microvascolari (HR = 0.89, 95% CI :0.54 -1 .48) (Tabella 12 e Figura Supplementare 3) .

#### **4.4 DISCUSSIONE**

Dall'analisi dei dati provenienti dalle banche dati amministrative emerge che l'uso degli analoghi rapidi dell'insulina è associato ad una riduzione del rischio in complicanze diabetiche, specie cardiovascolari, a confronto con l'insulina umana regolare.

I nostri risultati sono in linea con dati precedentemente pubblicati in letteratura che hanno mostrato come l'utilizzo analogo dell'insulina ad azione rapida, glulisina, potrebbe essere associato ad una riduzione del 24% del rischio di eventi macrovascolari nei pazienti con diabete di tipo 2 rispetto all'utilizzo di insulina umana regolare [16].

Uno dei punti di forza del nostro studio è rappresentato dalla numerosità del campione e dall'utilizzo di informazioni della pratica clinica recuperate dai database amministrativi. È un dato di fatto che la maggior parte dei trials per il diabete non offrono informazioni circa gli *outcomes* a lungo termine ed, inoltre, sono stati eseguiti in coorti non rappresentative della popolazione diabetica generale [18]. Noi crediamo che la forza dei dati amministrativi consista proprio nella capacità di catturare tutti gli eventi per complicanze acute del diabete, un dato di estremo interesse per la valutazione della qualità delle cure erogate.

Riconosciamo che uno studio osservazionale che utilizza i dati amministrativi è soggetto, tuttavia, a potenziali errori. La presenza di fattori di confondimento non inclusi nello studio potrebbe portare,

infatti, ad una sovrastima dell'entità dell'associazione tra esposizione (farmaco) ed esito (outcome) rispetto ai risultati derivanti da RCT. In particolare, i nostri risultati possono essere oggetto di *confounding by indication* a causa della mancanza di randomizzazione. Infatti, l'assegnazione del trattamento si basa sul giudizio clinico dei medici e, quindi, potrebbe essere condizionato da un profilo di rischio che è differente tra i due gruppi in studio. Tuttavia, i risultati sono stati confermati anche a seguito del PS matching, applicato per bilanciare le differenze esistenti tra i due gruppi al baseline. Ciò ha consentito non solo di ridurre al minimo il rischio di *confounding by indication* ma anche di migliorare la comparabilità tra i due gruppi. Inoltre, la presenza di fattori di confondimento non disponibili (severità, durata del diabete, livelli di HbA1C) potrebbero indurci a sopravvalutare l'entità dell'associazione tra l'esposizione e l'outcome. Tuttavia, abbiamo cercato di limitare l'influenza di questi fattori sui nostri risultati aggiustando i modelli per età, sesso, farmaci concomitanti e la presenza di eventi microvascolare o metabolici al baseline (questi ultimi due fattori possono essere considerati come *proxy* della durata e della gravità del diabete); inoltre, abbiamo ripetuto le analisi sulle coorti appaiate ottenute con il metodo del PS matching.

Un altro limite dei nostri dati è dovuto alla impossibilità di poter distinguere, in maniera sicura, tra diabete di tipo 1 e tipo 2. La percentuale più alta di pazienti giovani nel gruppo trattato con analoghi dell'insulina ad azione rapida suggerisce la probabilità di una maggiore prevalenza di pazienti con diabete di tipo 1. Nelle analisi supplementari abbiamo cercato di esplorare l'effetto di questa variabile sui nostri outcomes utilizzando i seguenti criteri per l'identificazione dei casi di diabete tipo 1: nessuna prescrizione per ipoglicemizzanti orali, presenza di almeno una ospedalizzazione con specifici codici ICD9 per il diabete di tipo 1 (250.x1 o 250.x3) o episodio di chetoacidosi diabetica (250.x1), età <40 anni [19]. Secondo questa analisi, la percentuale di pazienti diabetici di tipo 1 è stata del 5.6% nel gruppo trattato con insulina umana regolare e 15.7% nel gruppo trattato con analoghi dell'insulina ad azione rapida. Tuttavia, i nostri risultati sono consistenti anche dopo l'inclusione di tale variabile nei modelli ed anche dopo l'esclusione dalle analisi dei pazienti con diabete di tipo 1 (dati non mostrati).

Un altro limite che potrebbe influenzare i nostri risultati è che i soggetti trattati con analoghi rapidi essendo più giovani magari sono più seguiti dagli specialisti e ciò potrebbe essere associato ad una prognosi più favorevole [20]. Tuttavia, abbiamo aggiustato i modelli per il numero di test di HbA1c, utilizzato come *proxy* per la qualità della cura del diabete.

Inoltre, la nostra popolazione in studio ha incluso pazienti diabetici affetti da malattie macrovascolari al baseline, che potrebbero essere stati erroneamente classificati a causa di errori medici nei codici farmaci e diagnosi o il breve periodo di riferimento (1 anno). Tuttavia, i pazienti

diabetici con malattia macrovascolare al basale sono stati circa il 30 % del campione complessivo, un dato in linea con i risultati degli studi pubblicati [6,7].

Nonostante queste limitazioni intrinseche degli studi osservazionali, diverse spiegazioni potrebbero giustificare i nostri risultati. In primo luogo, il controllo glicemico può essere migliore nei soggetti che utilizzano analoghi dell'insulina ad azione rapida rispetto all'insulina umana regolare. Gli analoghi sono più maneggevoli in quanto possono essere iniettati immediatamente prima dei pasti, mentre l'insulina regolare umana deve essere iniettata rigorosamente 30-45 minuti prima dei pasti [21]. In realtà, la maggior parte dei pazienti in trattamento con insulina umana regolare non segue correttamente le indicazioni e pertanto in molti casi i livelli PPG non sono controllati in modo ottimale [22-24]. Annuzzi e colleghi [22] hanno dimostrato come l'insulina lispro, in combinazione con Neutral Protamine Hagedorn (NPH) ha ridotto significativamente i livelli di HbA1c (0,2%) nei pazienti diabetici di tipo 1. Inoltre, in un grande studio multicentrico di Hermansen et al [23] è stato dimostrato che la terapia combinata con insulina in bolo, insulina detemir e insulina aspart, ha fornito, dopo 18 settimane di trattamento, una significativa riduzione di HbA1c, pari a 0,22 % rispetto alle insuline tradizionali (NPH e umana insulina regolare) in pazienti con diabete di tipo 1. Più recentemente, in una meta-analisi di Mannucci et al [24] è stato dimostrato che l'utilizzo degli analoghi dell'insulina ad azione rapida in pazienti con diabete di tipo 2 fornisce una piccola ma statisticamente significativa riduzione di HbA1c rispetto all'insulina regolare umana. A nostro avviso, l'entità della riduzione HbA1c trovata in questi studi non è tuttavia sufficiente a spiegare i nostri risultati.

Riteniamo che il maggiore effetto benefico degli analoghi dell'insulina in bolo sulla riduzione delle complicanze diabetiche (in particolare eventi macrovascolari), potrebbe essere imputabile alla loro capacità di controllare meglio le escursioni glicemiche postprandiali. In linea con questi risultati, il Diabetes Intervention Study (DIS) [25] e il San Luigi Gonzaga Diabetes Study [26] hanno dimostrato l'importanza del controllo della glicemia postprandiale nella prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti con diabete di tipo 2. Al contrario, il trial HEART2D [27] non ha mostrato nessuna effetto benefico tra il controllo della glicemia postprandiale e il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti diabetici. Tuttavia, una *post-hoc subgroup analysis* (HEART2D) effettuata su una sottopopolazione specifica dello studio (pazienti anziani) ha rilevato un minor rischio di evento cardiovascolare in soggetti che utilizzavano insulina lispro [28]. Alla luce di questi risultati, il ruolo dell'iperglicemia postprandiale nello sviluppo o nella progressione della complicanza diabetica rimane una questione delicata e controversa. I nostri risultati si riferiscono a una coorte di pazienti diabetici senza evento cardiovascolare recente, non confrontabili con i

risultati dello studio HEART2D. Purtroppo, il potenziale ruolo dei livelli di PPG nel ridurre il rischio di sviluppare complicanze diabetiche a lungo termine non può essere valutato nel nostro studio data la mancanza di informazioni sui parametri metabolici.

Infine, diversi studi hanno dimostrato come una minore insorgenza di ipoglicemia sia associata all'utilizzo degli analoghi dell'insulina ad azione rapida [29-30]. Nel nostro studio abbiamo riscontrato un minor rischio di eventi metabolici nel gruppo trattato con analoghi rapidi. Tuttavia, l'incidenza degli eventi ipoglicemici, quando analizzata separatamente e dopo aver aggiustato il modello per i fattori di confondimento, non è risultato statisticamente differente. Inoltre bisogna considerare che sono stati presi in considerazione nelle nostre analisi solo gli episodi ipoglicemici richiedenti ospedalizzazione e ciò probabilmente ha comportato una sottostima dell'incidenza complessiva di episodi ipoglicemici e, quindi, della potenziale differenza esistente tra i due gruppi di trattamento [31-32] .

In conclusione, questa analisi suggerisce che l'utilizzo degli analoghi dell'insulina ad azione rapida, in confronto con l'insulina umana regolare, è associato ad un minor rischio di complicanze diabetiche ed, in particolare, ad eventi macrovascolari. Studi futuri sono necessari per determinare i potenziali benefici clinici a lungo termine degli analoghi dell'insulina in bolo nella prevenzione delle malattie cardiovascolari nei pazienti diabetici.

**Tabella 11.** Caratteristiche della popolazione in studio al *baseline*

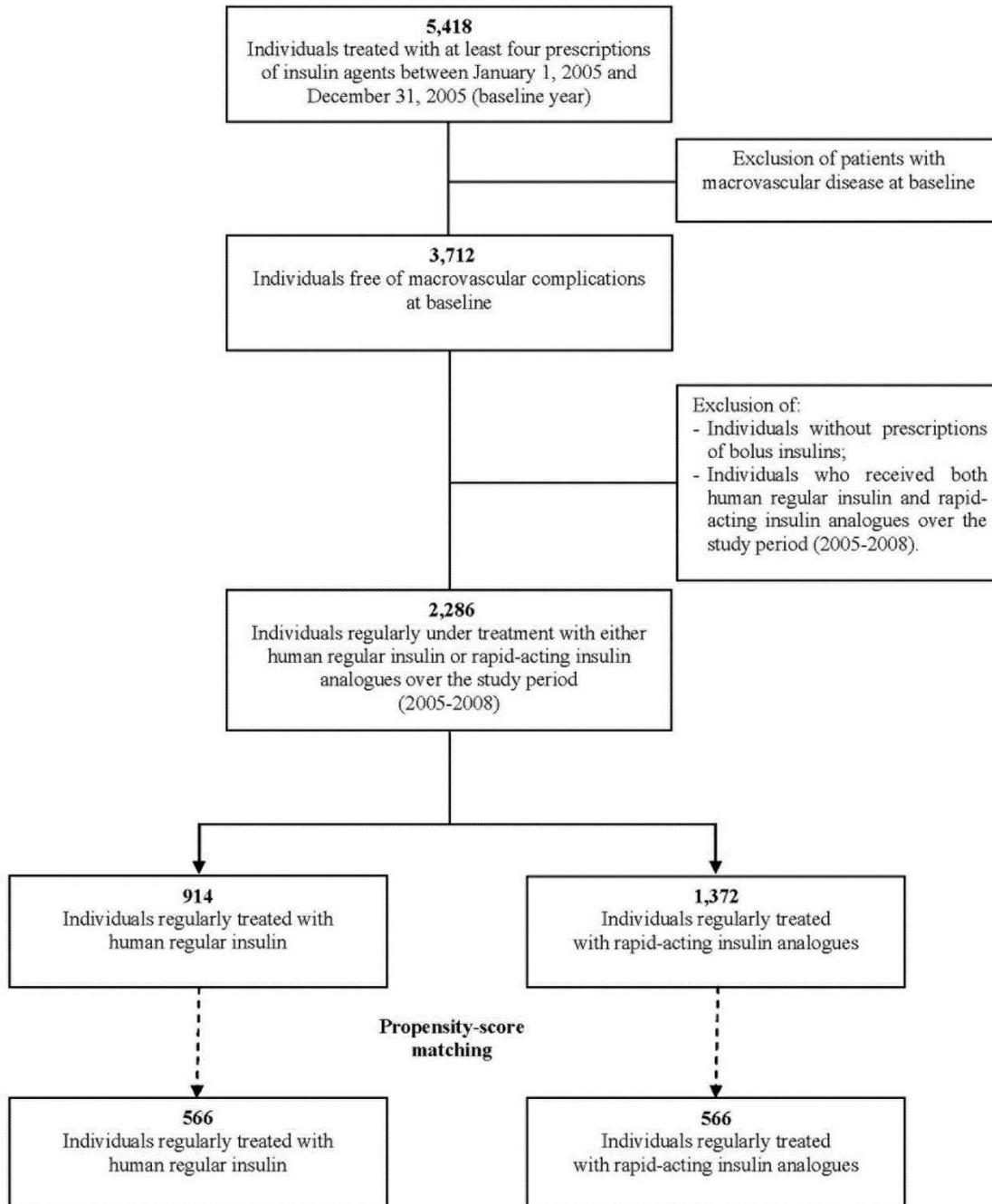
	Unmatched cohorts			Propensity-score matched cohorts		
	Human regular insulin	Rapid-acting insulin analogues	<i>P</i>	Human regular insulin	Rapid-acting insulin analogues	<i>P</i>
N	914	1,372		566	566	
Age, years <sup>a</sup>	68.8±15.4	58.5±17.4	<0.0001	65.1 ± 16.2	65.3 ± 14.8	0.800
Female, n (%)	522 (57.1)	725 (52.8)	0.045	304 (53.7)	307 (54.2)	0.856
Patients with 1 or more diabetic complications, n (%)						
Metabolic	23 (2.5)	25 (1.8)	0.257	12 (2.1)	14 (2.5)	0.860
Microvascular	214 (23.4)	290 (21.1)	0.198	143 (25.3)	141 (24.9)	0.892
Patients with at least 1 prescription of, n (%)						
Low-dose aspirin	390 (42.7)	511 (37.2)	0.009	237 (41.9)	247 (43.6)	0.557
Antiarrhythmic agents	127 (13.9)	109 (7.9)	<0.0001	56 (9.9)	54 (9.5)	0.835
Antihypertensive agents	655 (71.7)	876 (63.8)	<0.0001	404 (71.4)	395 (69.8)	0.557
Lipid-lowering agents	213 (23.3)	409 (29.9)	0.001	159 (28.1)	169 (29.9)	0.504
Other anti-diabetic drugs, n(%)						
Intermediate/Long-acting insulin	379 (41.5)	448 (32.7)	<0.0001	280 (49.5)	270 (47.7)	0.534
Glargine	96 (10.5)	793 (57.8)	<0.0001	96 (17)	98 (17.3)	0.715
Premixed	345 (37.7)	171 (12.5)	<0.0001	110 (19.4)	117 (20.7)	0.531
Oral hypoglycemics	267 (29.2)	499 (36.4)	<0.0001	185 (32.7)	209 (36.9)	0.130
Metformin	241 (26.4)	420 (30.6)	0.027	165 (29.2)	167 (29.5)	0.899
Sulphonylureas	58 (6.3)	132 (9.6)	0.004	49 (8.7)	46 (8.1)	0.745
Thiazolidinediones	7 (0.8)	25 (1.8)	0.022	6 (1.1)	7 (1.2)	0.782
Other hypoglycemics	56 (6.1)	105 (7.7)	0.154	41 (7.2)	47 (8.3)	0.501
Average number of HbA1c tests per year <sup>a</sup>	0.7 ± 1.5	1.1 ± 1.3	<0.001	0.7 ± 1.1	0.8 ± 1.2	0.364

<sup>a</sup>Media ±SD.

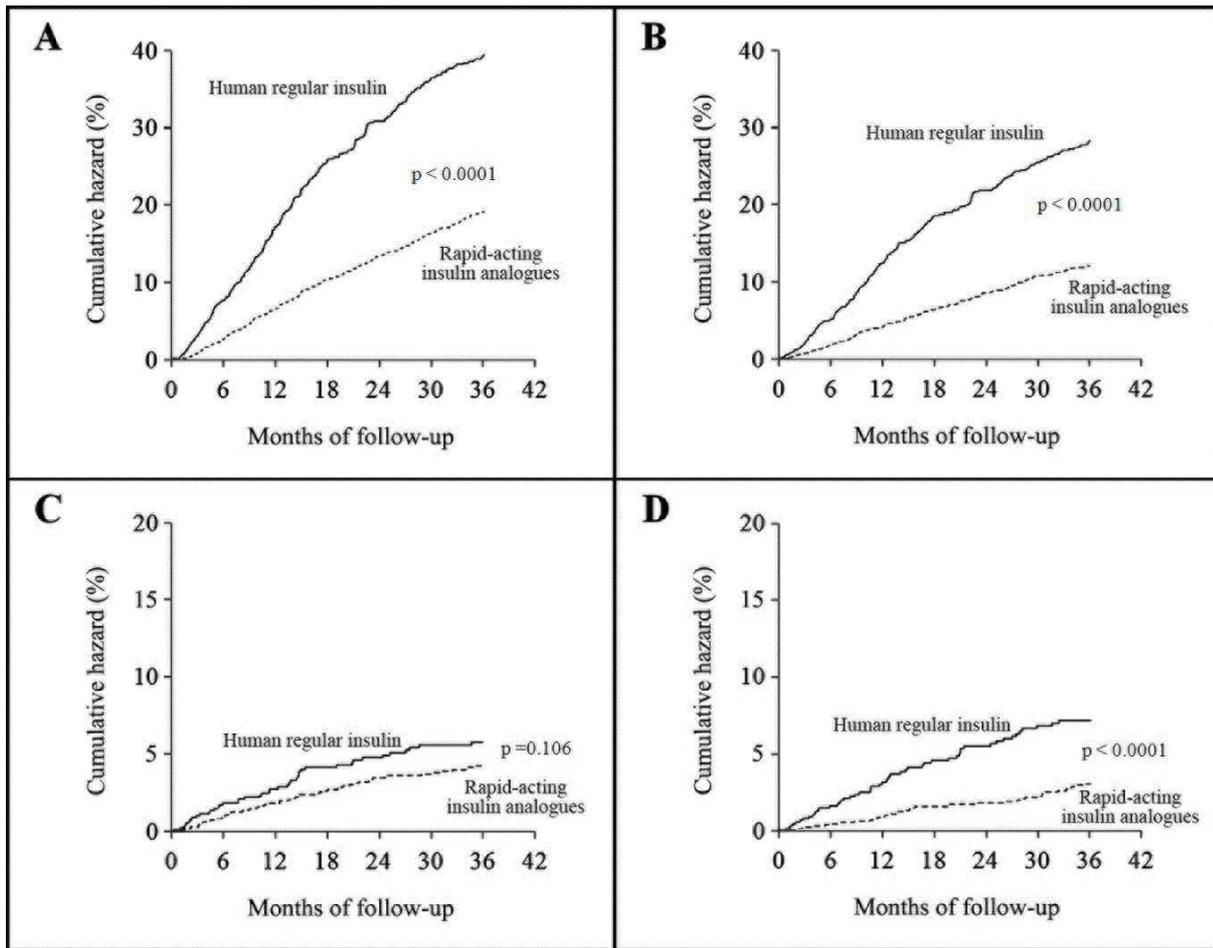
**Tabella 12.** Cumulative incidence and Cox Proportional Hazard Ratios (HRs)

Complications	Unmatched cohorts			Propensity-score matched cohorts		
	Human regular insulin <i>n</i> (%)	Rapid-acting insulin analogues <i>n</i> (%)	Adjusted HR <sup>a</sup> (95% CI)	Human regular insulin <i>n</i> (%)	Rapid-acting insulin analogues <i>n</i> (%)	HR (95% CI)
Any complication	286 (31.3)	235 (17.1)	0.56 (0.45-0.69)	165 (29.1)	132 (23.3)	0.73 (0.58-0.92)
Macrovascular	203 (22.2)	147 (10.7)	0.56 (0.43-0.72)	110 (19.4)	87 (15.4)	0.73 (0.55-0.95)
Cardiovascular disease	107 (11.7)	95 (6.9)	0.62 (0.44-0.86)	63 (11.1)	53 (9.4)	0.77 (0.54-1.10)
Peripheral vascular disease	21 (2.3)	14 (1.0)	0.32 (0.14-0.75)	14 (2.5)	8 (1.4)	0.53 (0.22-1.27)
Cerebrovascular disease	75 (8.2)	38 (2.8)	0.55 (0.35-0.88)	33 (5.8)	26 (4.6)	0.73 (0.44-1.20)
Microvascular	43 (4.7)	53 (3.9)	0.73 (0.45-1.2)	27 (4.8)	26 (4.6)	0.89 (0.54-1.48)
Metabolic	52 (5.7)	37 (2.7)	0.36 (0.21-0.59)	35 (6.2)	21 (3.7)	0.55 (0.32-0.94)
Hyperglycemia	34 (3.7)	21 (1.5)	0.36 (0.21-0.59)	21 (3.7)	11 (1.9)	0.48 (0.23-0.99)
Hypoglycemia	19 (2.1)	16 (1.2)	0.51 (0.23-1.12)	14 (2.5)	12 (2.1)	0.62 (0.29-1.34)

Insulina umano regolare come gruppo di riferimento. <sup>a</sup>Aggiustato per le variabili riportate in Tabella 11 e dosaggio giornaliero medio di insulina e ipoglicemizzanti orali in quartili.

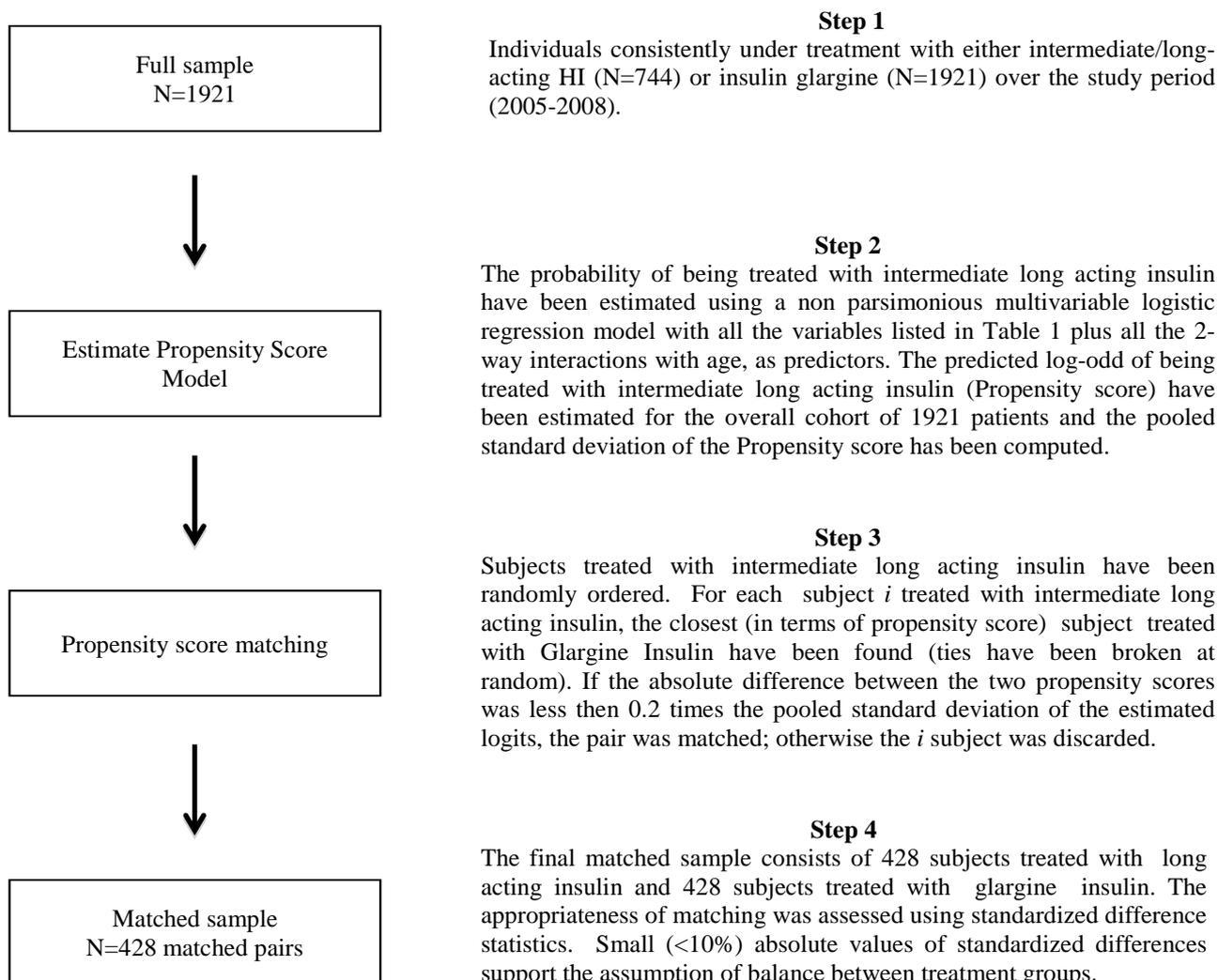


**Figura 10.** Flowchart per la selezione della popolazione in studio

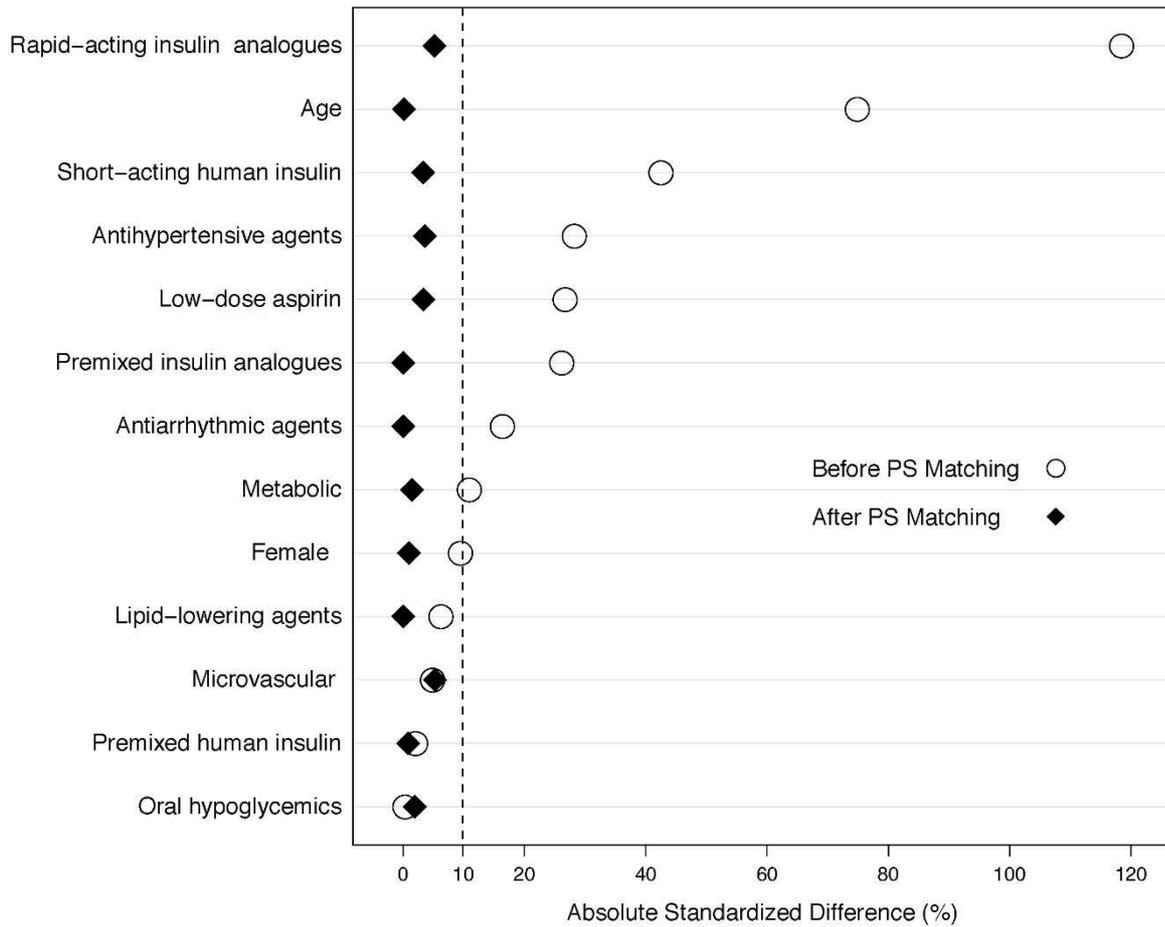


**Figura 11.** Cumulative hazard, (A) Qualsiasi complicanza del diabete (B) Complicanze macrovascolari, (C) Complicanze microvascolari e (D) Complicanze metaboliche.

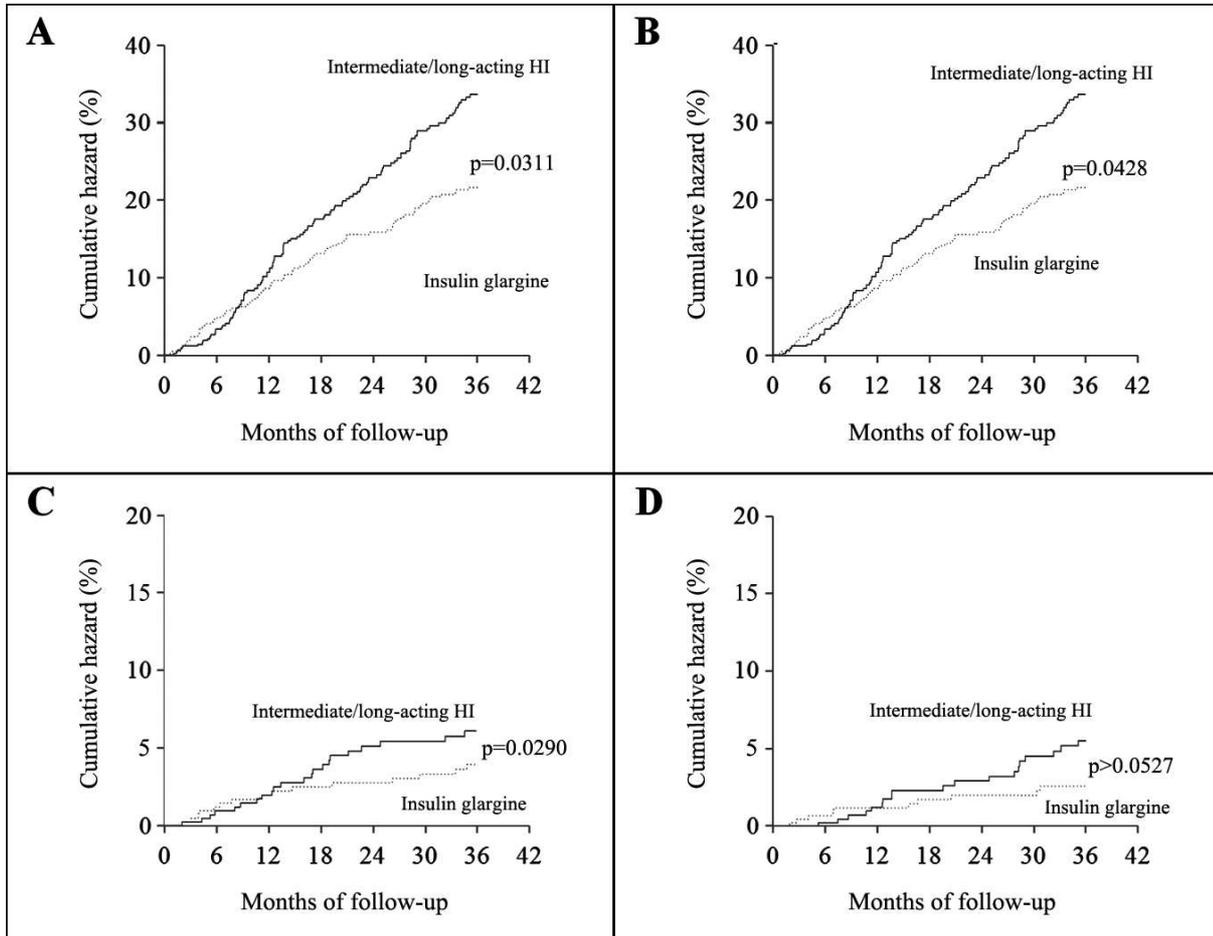
**Figura supplementare 1:** Flow chart per la creazione e la validazione del *propensity score-matched pairs*.



**Figura supplementare 2:** Differenze standardizzate delle covariate tra i due gruppi di trattamento in studio, prima e dopo il *propensity score matching*.



**Figura supplementare 3:** Cumulative hazard nei gruppi appaiati con il propensity score (a) qualsiasi complicanza legata al diabete (Klein-Moeschberger per il confronto,  $p=0.003$ ), (b) complicanze macrovascolari (Klein-Moeschberger per il confronto,  $p = 0,003$ ), (c) complicanze microvascolari (Klein-Moeschberger per il confronto,  $p = 0,853$ ) e (d) complicanze metaboliche (Klein-Moeschberger per il confronto,  $p = 0,018$ ).



## 4.5 REFERENZE

1. Narayan KMV, Zhang P, Kanaya AM, Williams DE, Engelgau MM, Imperatore G, et al. Diabetes: The Pandemic and Potential Solutions. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, et al., editors. Disease control priorities in developing countries. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2006.
2. Giorda CB, Manicardi V, Diago Cabezudo J. The impact of diabetes mellitus on healthcare costs in Italy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2011; 11:709-719.
3. De Berardis G, D'Ettore A, Graziano G, Lucisano G, Pellegrini F, Cammarota S et al. The burden of hospitalization related to diabetes mellitus: A population-based study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22 (7): 605-612. doi: 10.1016/j.numecd.2010.10.016.
4. Marchesini G, Forlani G, Rossi E, Berti A, De Rosa M; ARNO Working Group. The direct economic cost of pharmacologically-treated diabetes in Italy-2006. The ARNO observatory. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011 May;21(5):339-46. doi: 10.1016/j.numecd.2009.10.009.
5. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986.
6. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group (2005) Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353: 2643– 2653.
7. UKPDS Group (1998) Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-853.
8. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA (2008) 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:1577-1589.
9. Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M (2000) Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care* 23:1830-1834.
10. Ceriello A (2005) Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 54: 1-7.

11. Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, Monnier L, Moses A, Owens D, Tajima N, Tuomilehto J (2004) Postprandial glucose regulation and diabetic complications. *Arch Intern Med* 164:2090-2095.
12. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA, Pfützner A, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R (1997) Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Diabetes* 46: 265-270.
13. Lindholm A, McEwen J, Riis AP (1999) Improved postprandial glycemetic control with insulin aspart. A randomized double-blind cross-over trial in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22: 801-805.
14. Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, Ways K (2004) Insulin glulisine provides improved glycemetic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27: 2363-2368.
15. Gough SC (2007) A review of human and analogue insulin trials. *Diabetes Res Clin Pract* 77: 1–15.
16. Kress S, Kostev K, Dippel FW, Giani G, Rathmann W (2012) Micro- and macrovascular outcomes in Type 2 diabetic patients treated with insulin glulisine or human regular insulin: a retrospective database analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 50: 821-829.
17. D'Agostino RB, Jr (1998) Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 17:2265–2281.
18. Lakey WC, Barnard K, Batch BC, Chiswell K, Tasneem A, Green JB (2013) Are current clinical trials in diabetes addressing important issues in diabetes care? *Diabetologia* 56:1226-1235.
19. Lo-Ciganic W, Zgibor JC, Ruppert K, Arena VC, Stone RA (2011) Identifying type 1 and type 2 diabetic cases using administrative data: a tree-structured model. *J Diabetes Sci Technol* 5:486-493.
20. Giorda C, Petrelli A, Gnani R; Regional Board for Diabetes Care of Piemonte (2006) The impact of second-level specialized care on hospitalization in persons with diabetes: a multilevel population-based study. *Diabet Med* 23: 377-383.
21. Uy J, Fogelfeld L, Guerra Y (2012) Cumulative clinical experience with use of insulin lispro: critical appraisal, role in therapy, and patient considerations. *Diabetes Metab Syndr Obes* 5:1-10.
22. Annuzzi G, Del Prato S, Arcari R, Bellomo Damato A, Benzi L, Bruttomesso D, Calderini MC, Coscelli C, Fedele D, Galluzzo A, Giordano M, Giorgino R, Lapolla A, Orsini P, Pagano G, Santoro D, Riccardi G (2001) Preprandial combination of lispro and NPH insulin

- improves overall blood glucose control in type 1 diabetic patients: a multicenter randomized crossover trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 11:168-175.
23. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA (2004) Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with Type 1 diabetes. *Diabetologia* 47:622–629.
  24. Mannucci E, Monami M, Marchionni N (2009) Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 11:53-59.
  25. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, Ziegelasch HJ, Lindner J (1996) Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected IDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 39:1577-1583.
  26. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, Anfossi G, Costa G, Trovati M (2006) Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 91:813–819.
  27. Raz I, Wilson PW, Strojek K, Kowalska I, Bozikov V, Gitt AK, Jermendy G, Campaigne BN, Kerr L, Milicevic Z, Jacober SJ (2009) Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 32:381-386.
  28. Raz I, Ceriello A, Wilson PW, Battoui C, Su EW, Kerr L, Jones CA, Milicevic Z, Jacober SJ (2011) Post hoc subgroup analysis of the HEART2D trial demonstrates lower cardiovascular risk in older patients targeting postprandial versus fasting/premeal glycemia. *Diabetes Care* 34:1511-1513.
  29. Heller S (2002) Reducing hypoglycaemia with insulin analogues. *Int J Obes* 26:S33–S36.
  30. Hirsch IB (2005) Insulin analogues. *N Engl J Med* 352:174–183.
  31. Potter J, Clarke P, Gale EAM, Dave SH, Tattersall RB (1982) Insulin-induced hypoglycaemia in an accident and emergency department: the tip of an iceberg? *BMJ* 285:1180–1182.
  32. Brod M, Rana A, Barnett AH (2012) Impact of self-treated hypoglycaemia in type 2 diabetes: a multinational survey in patients and physicians. *Curr Med Res Opin* 28:1947-1958.

# **CAPITOLO 5**

## **CONFRONTO *EFFECTIVENESS* INSULINE BASALI**

## 5.1 INTRODUZIONE

Il controllo ottimale della glicemia è stato costantemente indicato come il *driver* principale per la prevenzione delle complicanze microvascolari nelle persone con diabete, mentre il suo ruolo nella riduzione degli eventi macrovascolari è alquanto controverso [1]. Una recente meta-analisi ha mostrato che l'abbassamento del glucosio è in grado di diminuire l'incidenza di eventi in pazienti diabetici senza pregressa storia di episodi cardiovascolari [2], mentre, non ha alcun effetto in persone con precedenti malattie macrovascolari.

Gli analoghi dell'insulina potrebbero assumere un ruolo di maggiore importanza nel raggiungimento di un migliore controllo glicemico e di minori episodi di ipoglicemia rispetto all'insulina umana tradizionale [3]. Come è stato suggerito dallo studio di Juhaeri et al [4], questi effetti potrebbero avere un impatto positivo sul rischio cardiovascolare nel paziente diabetico di tipo 2; l'utilizzo della glargine è stato infatti associato a un minore rischio di infarto del miocardico rispetto all'insulina ad intermedia/lunga durata d'azione.

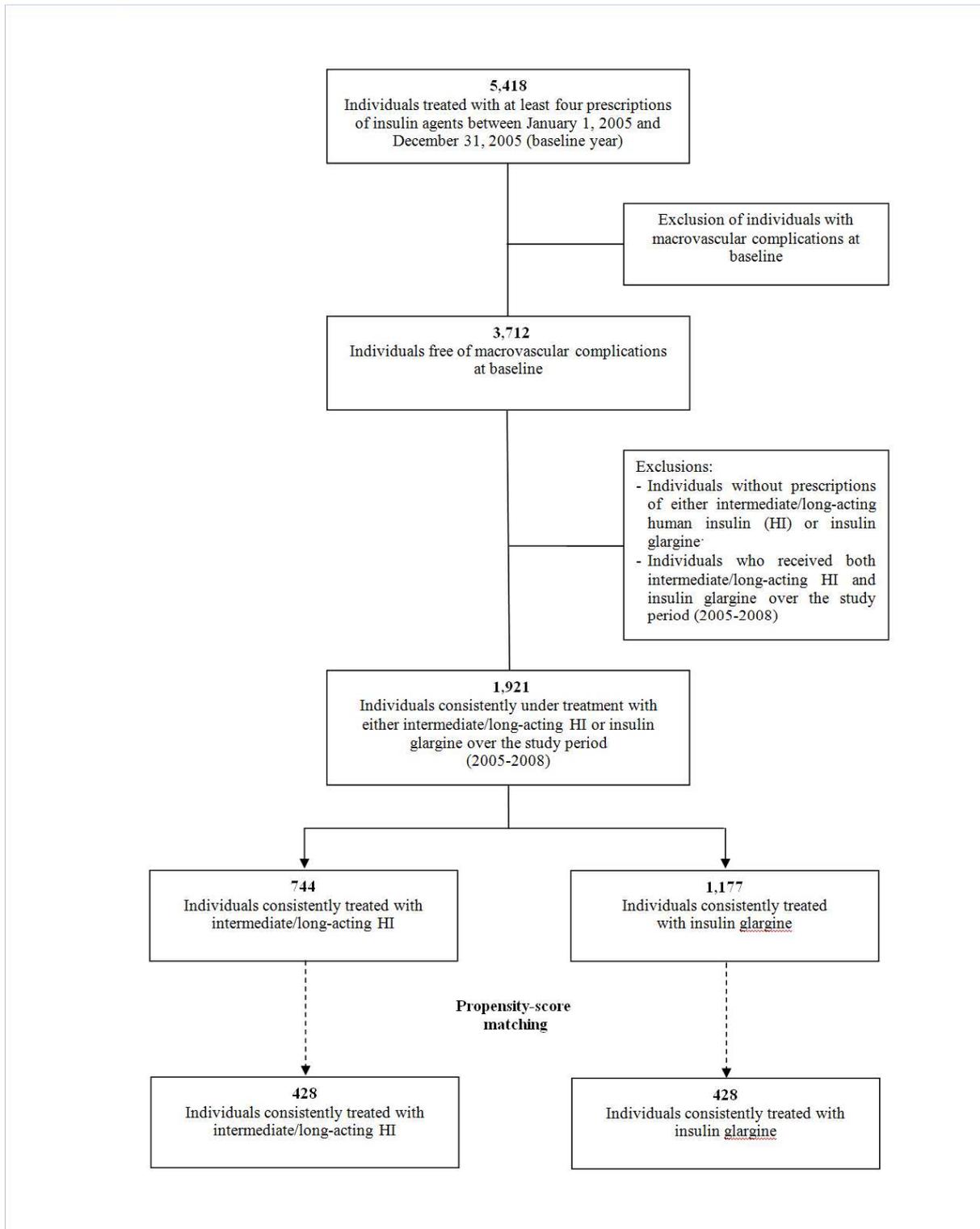
Lo scopo di questo studio è stato confrontare l'utilizzo dell'insulina glargine e dell'insulina umana tradizionale ad intermedia/lunga durata d'azione rispetto all'incidenza di complicanze in pazienti diabetici senza malattia macrovascolare.

## 5.2 METODI

Abbiamo condotto uno studio di coorte retrospettivo longitudinale di 3 anni, utilizzando dati amministrativi provenienti da quattro Aziende Sanitarie Locali della Regione Abruzzo (Italia centrale), che comprendono circa 900.000 abitanti (68% della popolazione regionale complessiva). I dati sono stati ottenuti dalle prescrizioni di farmaci, schede di dimissioni ospedaliere, specialistica ambulatoriale raccolti dal 1 ° gennaio 2005 al 31 dicembre 2008 (periodo di studio) [5]. Tutte le fonti di dati sono state collegate mediante la tecnica del record-linkage utilizzando un codice unico identificativo personale, opportunamente criptato, ed infine, collegati al registro dell'anagrafica al fine di raccogliere le informazioni demografiche (età, sesso, data di decesso e emigrazione).

### 5.2.1 Popolazione in studio

La Figura 12 mostra la flowchart di selezione per i pazienti arruolati nello studio. Dalla popolazione di origine, abbiamo identificato gli individui con almeno quattro prescrizioni di insulina tra il 1 gennaio 2005 e il 31 dicembre 2005 (anno di *baseline*).



**Figura 13.** Selezione della coorte in studio

Al baseline, abbiamo escluso i pazienti che avevano almeno una delle seguenti condizioni:

- (i) prescrizione di antiaggreganti (escluse le basse dosi di aspirina), pentossifillina o nitrati [6], o una diagnosi di malattia macrovascolare in dimissione ospedaliera o un codice di procedura riportato sulle prescrizioni di ambulatoriale (Tabella 1) [7-9]
- (ii) la prescrizione di insulina detemir
- (iii) nessuna prescrizione di insulina umana a intermedia/lunga durata d'azione o glargine;
- (iv) entrambe le prescrizioni di insulina umana a intermedia/lunga durata d'azione e glargine durante il periodo di studio.

Gli individui sono stati infine divisi in due gruppi mutuamente esclusivi (coorti di studio): quelli trattati con insulina umana a intermedia/lunga durata d'azione e quelli trattati con glargine, per l'intera durata del follow-up. In entrambi i gruppi l'insulina basale è stata utilizzata da sola o in combinazione con altri tipi di insulina o ipoglicemizzanti orali o entrambi.

Ogni soggetto è stato osservato per tutto il periodo di follow-up, definito come il periodo di tempo intercorrente tra il 1° gennaio 2006 (data inizio osservazione) fino alla prima data di ricovero per qualsiasi complicanza diabetica, decesso o emigrazione, o fino al 31 Dicembre 2008 (data di fine osservazione), a seconda di quale evento fosse avvenuto per primo.

### **5.2.2 Covariate**

Per ogni paziente, sono state valutate le seguenti variabili al baseline: età, sesso, complicanze metaboliche e microvascolari, ed utilizzo di farmaci concomitanti. Per identificare le complicanze diabetiche abbiamo sviluppato un algoritmo utilizzando tutte le dimissioni ospedaliere (ricoveri ospedalieri ordinari e day ospital), prescrizioni di esami di laboratorio e la specificistica ambulatoriale per l'anno 2005 con codice ICD-9 indicativo di una complicanza microvascolare o metaboliche (Tabella 10). Le complicanze microvascolari e metaboliche al baseline sono state incluse come misura di proxy per la gravità e la durata del diabete [10,11].

Sono state, inoltre, considerate le prescrizioni dei seguenti farmaci: altri farmaci anti-diabetici (altre insuline e ipoglicemizzanti orali), basse dosi di aspirina, farmaci antiaritmici, farmaci antiipertensivi e farmaci ipolipemizzanti. Per ogni farmaco anti-diabetico (insulina o ipoglicemizzante orale), abbiamo calcolato la dose media giornaliera del farmaco dispensato durante il follow-up suddividendolo in quartili [12]. Infine, abbiamo valutato il numero di test emoglobina A1c eseguiti dai pazienti durante il follow-up.

### 5.2.3 Outcomes

L'outcome primario dello studio è stato l'incidenza di complicanze diabetiche durante il follow-up (dal 1 ° gennaio 2006 al 31 dicembre 2008). L'outcome secondario é stato l'incidenza di complicanze macrovascolari, microvascolari e metaboliche (Tabella 10). Per valutare l'incidenza delle complicanze diabetiche abbiamo utilizzato solo i ricoveri ospedalieri ordinari (day-hospital sono stati esclusi). Le complicanze a lungo termine sono state catturate come outcome di interesse solo se registrate come diagnosi di dimissione primaria [13].

### 5.2.4 Analisi statistica

Gli individui identificati al baseline sono stati seguiti longitudinalmente per un massimo di 3 anni. Per calcolare l'incidenza durante il follow-up (2006-2008), in ciascuna analisi sono stati esclusi gli individui con la complicanza di interesse specifica (2005). Le differenze delle caratteristiche dei pazienti al baseline sono state confrontate con il test *chi-square* o *t test*.

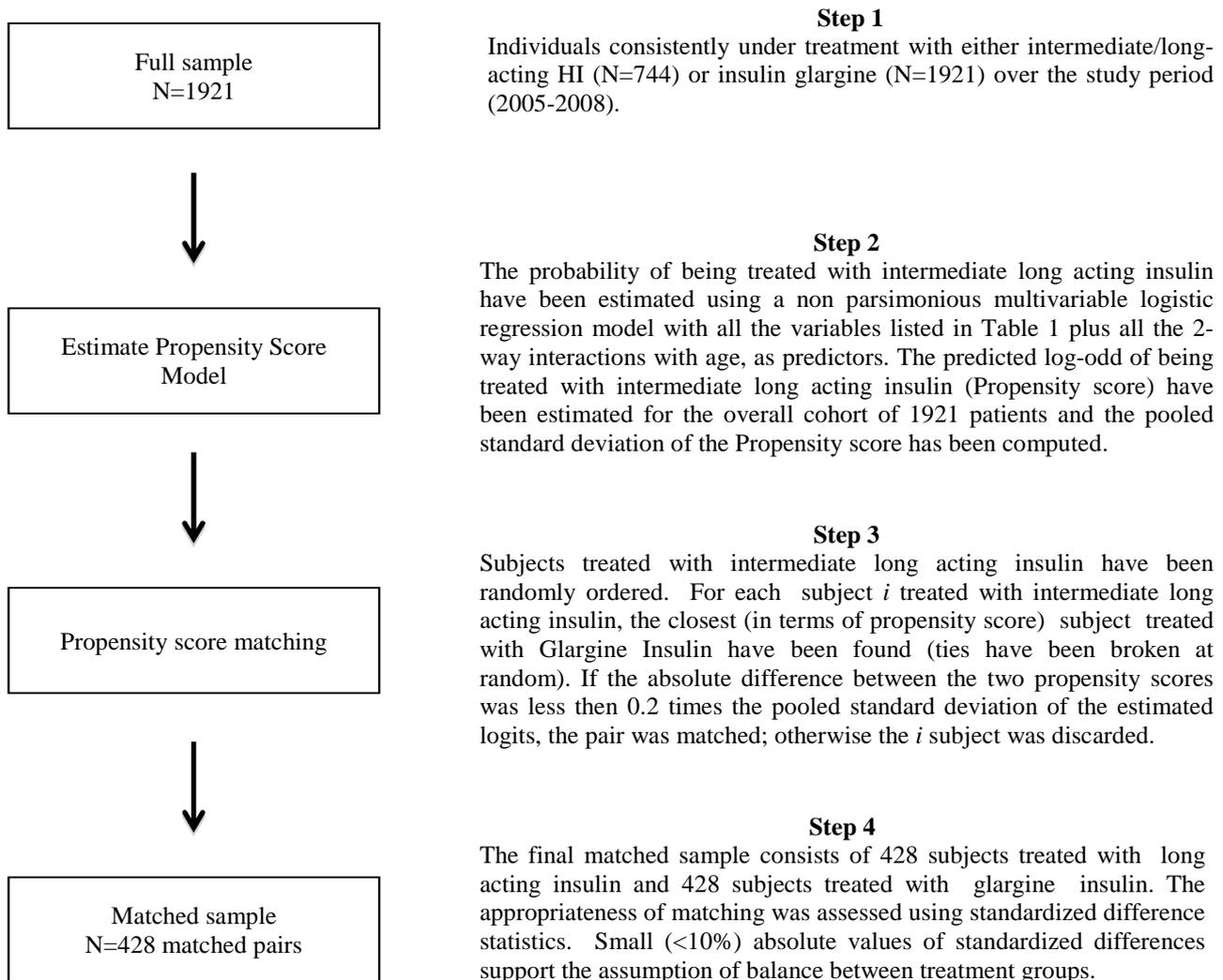
Al baseline i due gruppi differivano per rilevanti caratteristiche, questo a causa della mancanza della randomizzazione. Al fine di minimizzare l'impatto di tali differenze sui risultati dello studio, abbiamo applicato sia il modello di regressione *Multivariable Cox proportional hazard* sia il *Propensity-Score (PS) matching* [14,15]. Il diagramma di flusso per la creazione e la validazione dei punteggi di propensity scores nei gruppi appaiati é riportato nella Figura supplementare 1. Le differenze standardizzate delle covariate nei due gruppi prima e dopo l'applicazione del propensity score matching sono riportate nella Figura supplementare 2.

Nel campione non appaiato, l'incidenza delle complicanze del diabete è stata analizzata con il metodo di *Kaplan-Meier*, le curve nei due gruppi sono state confrontate il *log-rank test*. Il modello *Multivariable Cox proportional hazard* è stato costruito per confrontare il rischio di complicanze diabetiche dopo aver aggiustato per tutte le covariate e la dose media giornaliera di insulina e di ipoglicemizzanti orali suddivisa in quartili.

Nel campione appaiato, le curve di sopravvivenza sono state confrontate utilizzando il test di *Klein-Moeschberger*. Inoltre, è stato costruito un modello *bivariate Cox proportional hazard*. Gli effetti del *clustering* in pazienti appartenenti ai gruppi appaiati sono stati presi in considerazione utilizzando stime dell'errore standard [16].

Tutti i test sono stati *2-sided*, con  $p < 0.05$  come indice di significatività statistica. Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando R (A Language and Environment for Statistical Computing, Release 2.14.1; R Foundation for Statistical Computing, <http://www.R-project.org>) e il software SPSS versione 17.1 per Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

**Figura supplementare 1.** Diagramma di flusso per la creazione e la validazione dei punteggi di propensity scores nei gruppi appaiati



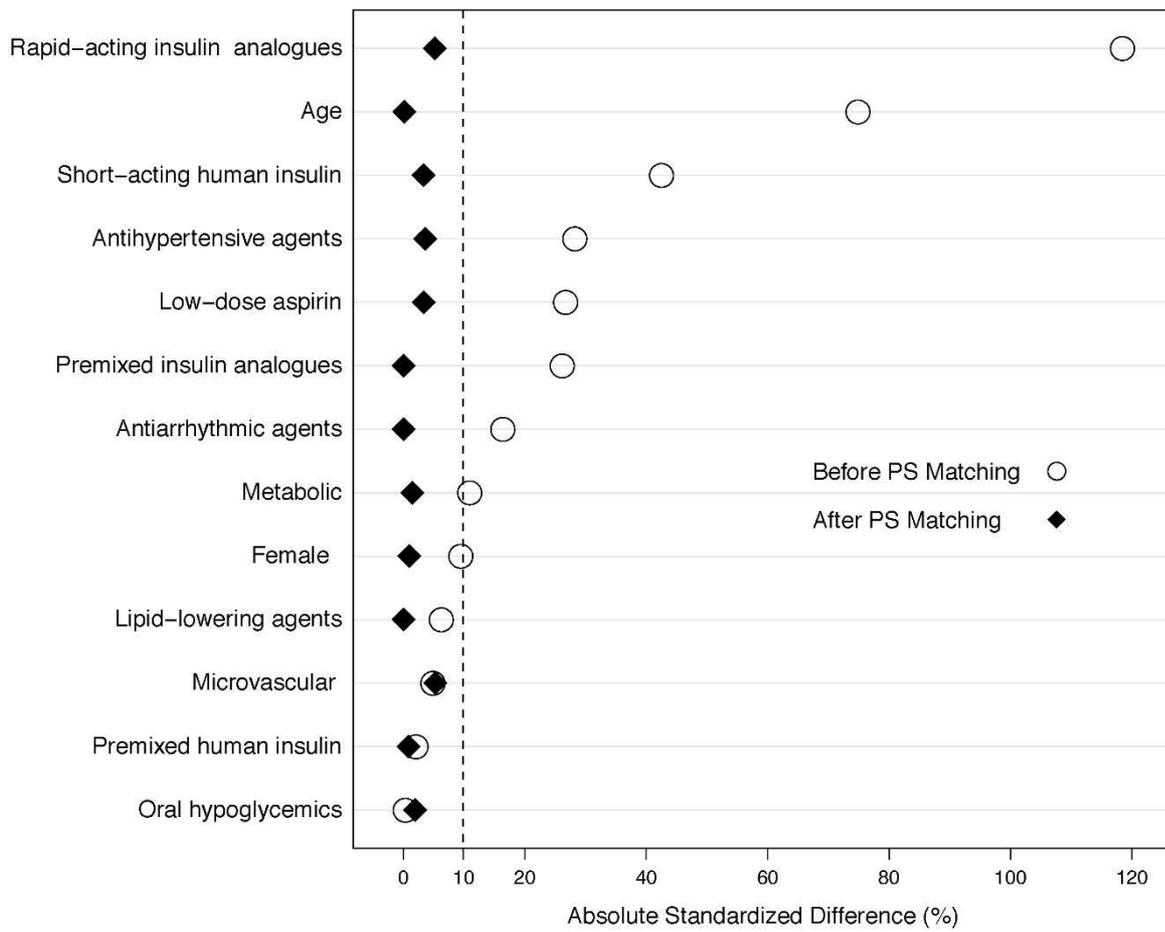


Figura supplementare 2 Differenze standardizzate delle covariate nei due gruppi in studio

### 5.3 RISULTATI

In totale, 1.921 pazienti hanno soddisfatto i criteri di inclusione dello studio. Di questi, 744 sono stati trattati con insulina umana a intermedia/lunga durata d'azione e 1.177 con glargine. Il totale di *person/years* cumulati sono stati 1.698 (in media 2,4 anni per paziente) per il gruppo trattato con insulina umana a intermedia/lunga durata d'azione e 3.160 (in media 2,7 anni per paziente) per il gruppo trattato con insulina glargine.

Come mostrato in Tabella 13, le caratteristiche al baseline dei due gruppi erano significativamente differenti. I pazienti nel gruppo trattato con insulina a intermedia/lunga durata d'azione erano più anziani, avevano una maggiore probabilità di essere donne e maggiore probabilità di ricevere aspirina, farmaci antipertensivi e farmaci antiaritmici, ma minore probabilità di avere una storia di episodi metabolici e minore probabilità di eseguire frequenti test di HbA1c rispetto al gruppo trattato con glargine.

Una percentuale significativamente più alta di soggetti trattati glargine (89,1%) hanno ricevuto analoghi dell'insulina ad azione rapida rispetto ai soggetti trattati con insulina umana a intermedia/lunga durata d'azione (41,7%). Nessuna differenza tra due gruppi è stata riscontrata per il dosaggio giornaliero medio di insulina ( $1,14 \pm 0,85$  vs  $1,18 \pm SD 0,60$ ,  $p = 0,190$ ) e di farmaci ipoglicemizzanti orali ( $0,70 \pm 0,66$  vs  $0,68 \pm SD 0,59$ ,  $p = 0,690$ ).

Applicato il *PS matching* sono stati individuati 403 coppie di pazienti appaiati. Confrontando la distribuzione delle covariate al baseline nei due gruppi così individuati non vi è stata rilevata nessuna differenza statisticamente significativa (Tabella 13).

#### 5.3.1 Follow-up

Durante i 3 anni di follow-up, si sono verificati 209 eventi incidenti per complicanza diabetica nel gruppo trattato con insulina umana a intermedia/lunga durata di azione (28,1%, 123 eventi per 1000 *person/years* a rischio) ed 159 nel gruppo trattato con insulina glargine (13,5%, 50 eventi per 1000 *person/years* a rischio). La Tabella 14 mostra il numero di nuovi casi sia per tutte le complicanze diabetiche che per ciascuna specifica condizione, insieme alle stime di HR aggiustato. *Kaplan-Meier Hazard Rate* per entrambi gli outcomes primari e secondari sono riportati nella Figura 14.

Dopo aver aggiustato il modello per le differenze tra i due gruppi di studio (età, sesso, precedente complicanza microvascolare e metaboliche, farmaci concomitanti, numero di test di HbA1c e l'uso farmaco anti-diabetico in quartili), glargine è risultata associata ad una riduzione del rischio del 43% per complicanza diabetica. Ci sono stati 142 (19,1%) eventi macrovascolari nel gruppo trattato con insulina umana a intermedia/lunga durata d'azione vs 100 (8,5%) nel gruppo con insulina glargine, con una riduzione del rischio del 39% delle complicanze macrovascolari nel gruppo che

utilizzava glargine. Per le malattie macrovascolari, dopo aver aggiustato il modello per le covariate in studio, nel gruppo trattato con insulina glargine è stata registrata una riduzione statisticamente significativa solo per la malattia cerebrovascolare.

Analogamente, riduzioni statisticamente significative sono state trovate per l'incidenza di complicanze metaboliche (HR = 0,35, IC 95%: 0,18-0,70) nel gruppo che utilizzava insulina glargine rispetto all'insulina umana ad azione intermedia/lunga, mentre nessuna differenza è stata trovata per gli eventi microvascolari. Tra i casi di eventi metabolici, gli eventi iperglicemici si sono verificati in 24 pazienti (3,2%) del gruppo con insulina ad intermedia/lunga d'azione e in 13 pazienti (1,1%) del gruppo con insulina glargine (HR aggiustato = 0,33, 95% CI: 0,14-0,78). Dopo aver aggiustato per le covariate in studio, nessuna differenza significativa è stata trovata per gli eventi ipoglicemici nei due gruppi.

Nelle coorti appaiate dopo PS matching, ci sono stati 112 (27,8%) eventi incidenti nel gruppo trattato con insulina a media/lunga durata d'azione contro 71 (17,6%) nel gruppo insulina glargine durante l'intero periodo di follow-up (-39%,  $p = 0,001$ ) (Tabella 3). Le complicanze macrovascolari si sono verificate in 18,1% dei pazienti trattati insulina a intermedia/lunga durata d'azione vs 11,9% in quelli trattati con glargine con una riduzione del rischio del 36% ( $p = 0,01$ ). Una differenza significativa tra i gruppi è stata osservata anche per i tassi di eventi metabolici, ma non per i tassi di eventi microvascolari. Le curve di Kaplan-Meier nelle coorti appaiate confermano le differenze statisticamente significative per qualsiasi complicanza diabetica, per complicanze macrovascolari e per complicanze metaboliche, mentre, nessuna differenza è stata trovata per complicanze microvascolari ( $p = 0,439$ ) (Figura supplementare 3).

**Tabella 13.** Caratteristiche della coorte dal baseline

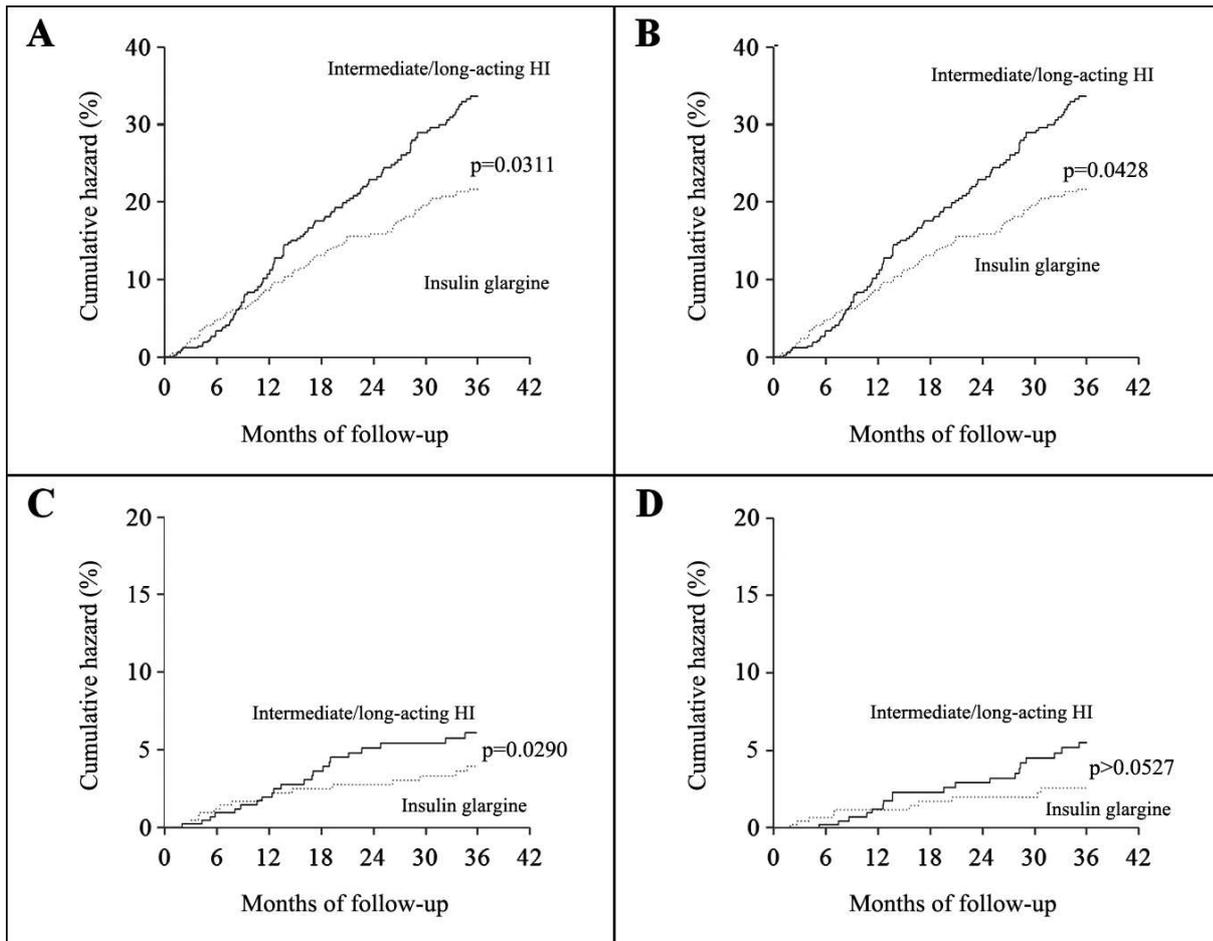
	Unmatched cohorts			Matched cohorts for propensity-score		
	Intermediate/ long-acting HI  (n=744)	Insulin glargine  (n=1177)	P-value	Intermediate/ long-acting HI  (n=403)	Insulin glargine  (n=403)	P-value
Age (years)	67.15±15.47	54.69±17.74	<0.0001	63.34 ± 15.47	63.63 ± 14.75	0.776
Female	413 (55.5)	598 (50.8)	0.044	222 (54.6)	227 (55.8)	0.722
Patients with 1 or more diabetes-related complications						
Metabolic	13 (1.7)	41 (3.5)	0.016	10 (2.5)	9 (2.2)	0.819
Microvascular	173 (23.3)	250 (21.2)	0.300	97 (23.8)	105 (25.8)	0.514
Patients with at least one prescription of						
Low-dose aspirin	328 (44.1)	368 (31.3)	<0.0001	166 (40.9)	167 (41.2)	0.942
Antiarrhythmic agents	95 (12.8)	92 (7.8)	<0.0001	47 (11.7)	37 (9.2)	0.257
Antihypertensive agents	527 (70.8)	676 (57.4)	<0.0001	281 (69.2)	272 (67)	0.476
Lipid-lowering agents	190 (25.5)	333 (28.3)	0.186	122 (30)	118 (29)	0.758
Other anti-diabetic drugs						
Short-acting HI	445 (59.8)	449 (38.1)	<0.0001	191 (47.1)	171 (42.2)	0.136
Rapid-acting IA	310 (41.7)	1049 (89.1)	<0.0001	267 (65.8)	281 (69.2)	0.144
Premixed HI	60 (8.1)	90 (7.6)	0.741	38 (9.4)	41 (10.2)	0.718
Premixed IA	40 (5.4)	151 (12.8)	<0.0001	34 (8.4)	39 (9.7)	0.508
Oral hypoglycemics	255(34.3)	405 (34.4)	0.951	150 (37)	158 (39)	0.568
Metformin	226 (30.4)	360 (30.6)	0.923	135 (33.3)	139 (34.2)	0.772
Sulphonylureas	68 (9.1)	75 (6.4)	0.030	39 (9.7)	40 (9.9)	0.903
Thiazolidinediones	8 (1.1)	20 (1.7)	0.243	6 (1.5)	7 (1.7)	0.782
Other hypoglycemics	43 (5.8)	79 (6.7)	0.407	26 (6.5)	25 (6.2)	0.964
Average number of HbA1c tests per year	0.60 ± 0.99	1.37 ± 1.29	<0.001	0.83 ± 1.17	0.87 ± 1.08	0.704

HI = Human Insulin; IA= Insulin Analogue

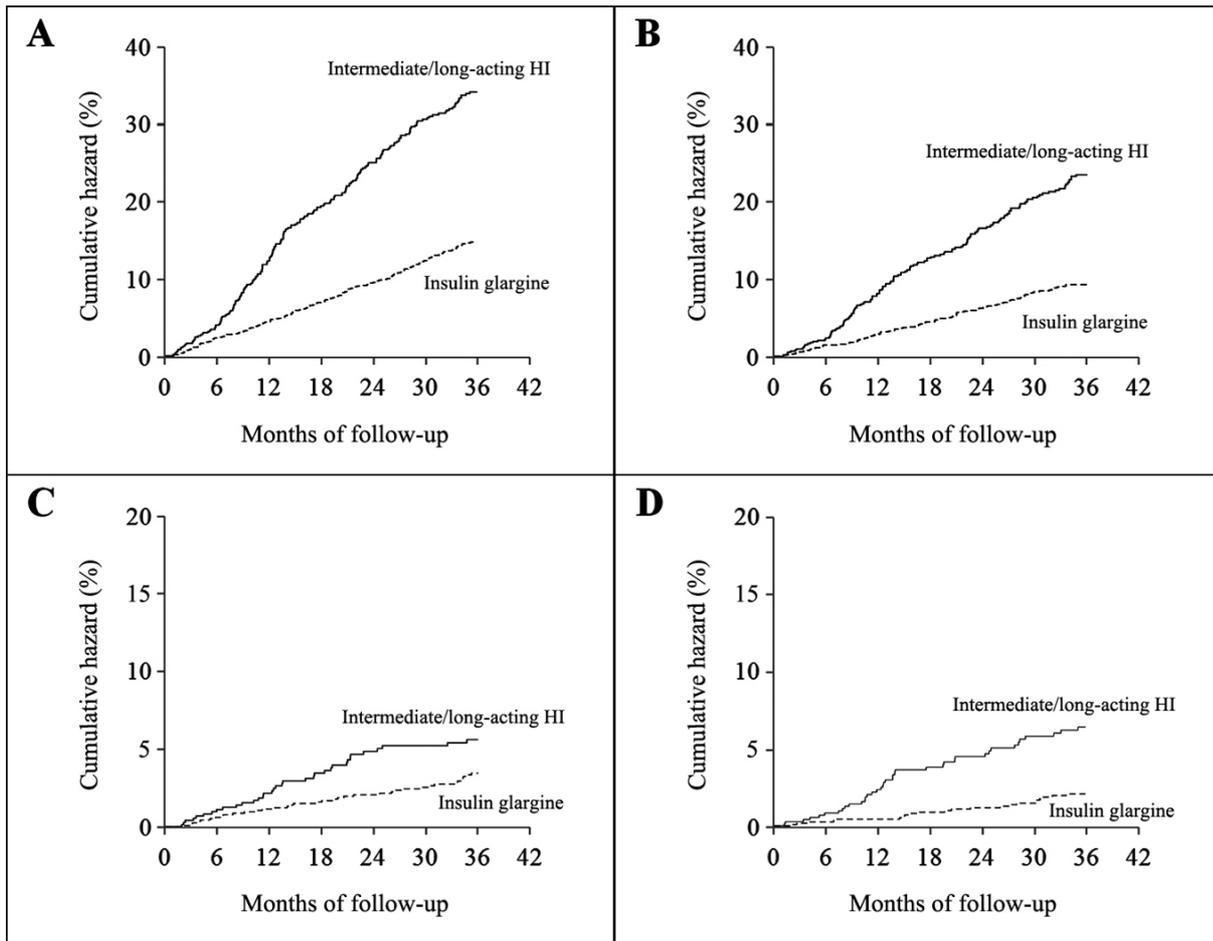
**Tabella 14.** Numero di eventi incidenti per complicanze diabetiche ed Hazard ratios

Complications	Unmatched cohorts			Matched cohorts for propensity-score		
	Intermediate/ long-acting HI	Insulin glargine	Adjusted HR <sup>a</sup> (95% CI)	Intermediate/ long-acting HI	Insulin glargine	HR (95% CI)
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)		<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
Any complication	209 (28.1)	159 (13.5)	0.57 (0.44-0.74) <sup>††</sup>	112 (27.8)	71 (17.6)	0.61 (0.46-0.82) <sup>††</sup>
Macrovascular	142 (19.1)	100 (8.5)	0.61 (0.44-0.84) <sup>††</sup>	73 (18.1)	48 (11.9)	0.64 (0.45-0.90) <sup>†</sup>
Cardiovascular disease	86 (11.6)	62 (5.3)	0.68 (0.45-1.02)	41 (10.2)	29 (7.2)	0.69 (0.43-1.08)
Peripheral vascular disease	12 (1.6)	13 (1.1)	0.61 (0.22-1.66)	8 (2)	6 (1.5)	0.73 (0.25-2.12)
Cerebrovascular disease	44 (5.9)	25 (2.1)	0.51 (0.28-0.94) <sup>†</sup>	24 (6)	13 (3.2)	0.53 (0.27-0.99) <sup>†</sup>
Microvascular	35 (4.7)	37 (3.1)	0.58 (0.33-1.04)	19 (4.7)	14 (3.5)	0.72 (0.36-1.43)
Metabolic	39 (5.2)	22 (1.9)	0.35 (0.18-0.70) <sup>††</sup>	21 (5.2)	9 (2.2)	0.41 (0.19-0.91) <sup>†</sup>
Hyperglycemia	24 (3.2)	13 (1.1)	0.33 (0.14-0.78) <sup>†</sup>	13 (3.2)	6 (1.5)	0.44 (0.17-1.18)
Hypoglycemia	15 (2.0)	9 (0.8)	0.47 (0.16-1.4)	8 (2)	3 (0.7)	0.36 (0.1-1.36)

Intermediate/long-acting HI reference group. <sup>a</sup>Adjusted for variables reported in Table 1 plus mean daily dosage of both insulin and oral hypoglycemic agents. <sup>††</sup>  $p < 0.01$  <sup>†</sup>  $0.01 \leq p < 0.05$



**Figura 14.** *Kaplan-Meier Cumulative Hazard.* A) qualsiasi complicanza legata al diabete, (B) complicanze macrovascolari (C), complicanze microvascolari e (D) complicanze metaboliche.



**Figura** supplementare 3. Cumulative hazard nei gruppi appaiati con il propensity score (A) qualsiasi complicanza legata al diabete, (B) complicanze macrovascolari (C), complicanze microvascolari e (D) complicanze metaboliche.

### 5.3 DISCUSSIONE

Il principale risultato di questo studio è la minore incidenza osservata per complicanze macrovascolari nei pazienti diabetici trattati con glargine rispetto a quelli trattati con insulina a intermedia/lunga durata d'azione.

Questo risultato potrebbe essere dovuto alle notevoli differenze riscontrate nei due gruppi al baseline. Gli utilizzatori insulina glargine potrebbero essere meno inclini ad avere un evento cardiovascolare, perché sono risultati più giovani e con una migliore prognosi cardiovascolare (pazienti con meno probabilità di utilizzare basse dosi di aspirina, farmaci antiaritmici e antipertensivi rispetto a quelli trattati con insulina a intermedia/lunga durata d'azione). Viceversa, tra gli utenti glargine la percentuale dei maschi e il numero di precedenti eventi metabolici (variabile proxy per un controllo glicemico peggiore) sono più elevati [17]. Tuttavia, le differenze negli outcomes in studio tra i due gruppi sono state confermate anche dopo aver aggiustato il modello per questi ed altri potenziali fattori di confondimento che sono stati presi in considerazione. I risultati sono stati confermati anche dalle valutazioni effettuate sulle due coorti ottenute applicando il metodo del PS, in cui le caratteristiche dei pazienti sono risultate quasi sovrapponibili.

I punti di forza del nostro studio sono la dimensione del campione e l'utilizzo di informazioni dal *real-world* setting. Infatti, è ben noto che i risultati da studi clinici randomizzati (RCT) non sono sempre rappresentativi della pratica clinica, in particolare in relazione alla selezione dei pazienti, breve periodo di osservazione e aderenza al farmaco. Studi osservazionali, come quello eseguito, consentono di esplorare i risultati di salute dei pazienti in cura nella pratica clinica superando i limiti legati ai RCT.

Tuttavia, alcuni potenziali limiti potrebbero aver influenzato i nostri risultati. La presenza di fattori di confondimento non inclusi nello studio potrebbe portare ad una sovrastima dell'entità dell'associazione tra esposizione ed esito rispetto ai risultati di RCT. In particolare, i nostri risultati possono essere oggetto di *confounding by indication* (confondimento da indicazione) a causa della mancanza di randomizzazione. Infatti, l'assegnazione del trattamento si basa sul giudizio clinico dei medici e potrebbe essere collegato con un profilo di rischio differente tra i due gruppi. Nella nostra valutazione non sono stati incluse informazioni sulla durata e la gravità del diabete, del controllo glicemico e dei fattori del rischio cardiovascolare (es. fumo e BMI). Tuttavia, abbiamo cercato di limitare l'influenza di questi fattori sugli outcomes in studio aggiustando il modello per età, sesso, farmaci concomitanti, frequenza dei test di HbA1c, presenza di eventi microvascolari e metabolici al baseline (questi ultimi due fattori possono essere considerati proxy di durata e la gravità del diabete) [10,11]. Inoltre, il metodo del PS matching ha bilanciato le differenze nelle caratteristiche

dei pazienti dei due gruppi in studio permettendo di ridurre al minimo il rischio di *confounding by indication* e migliorando quindi la confrontabilità dei due gruppi. Inoltre, abbiamo anche calcolato i tassi di incidenza, stratificati per fasce di età (<40, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79 e  $\geq 80$  anni), per gli outcomes primari e secondari. Per ogni fascia di età il tasso di complicanza è stato inferiore nel gruppo glargine rispetto al gruppo convenzionale, tutti i risultati sono stati statisticamente significativi (dati non riportati). Un altro limite dei nostri risultati è dovuto alla impossibilità di distinguere, in maniera sicura, tra diabete tipo 1 e di tipo 2. La maggiore percentuale di pazienti giovani nel gruppo glargine suggerisce la probabilità di una maggiore prevalenza di pazienti con diabete di tipo 1. Nelle analisi supplementari abbiamo cercato di esplorare l'effetto di questa variabile sui nostri outcomes utilizzando i seguenti criteri per l'identificazione dei casi di diabete tipo 1: nessun record di ipoglicemizzanti orale, specifici codici ICD9 per il diabete di tipo 1 (250.x1 o 250.x3), episodio di chetoacidosi diabetica (250.x1), età <40 anni [18]. Secondo questa analisi, la percentuale di pazienti diabetici di tipo 1 è stata del 6,6% nel gruppo convenzionale e 20,5% nel gruppo glargine. Tuttavia, i nostri risultati sono consistenti anche dopo l'inclusione di tale variabile nei modelli ed anche dopo l'esclusione dalle analisi dei pazienti con diabete di tipo 1 (dati non mostrati). Inoltre, i nostri risultati potrebbero essere spiegati da una migliore qualità delle cure nel gruppo trattato con glargine. Questo potrebbe essere associato ad una prognosi più favorevole nel gruppo glargine [19]. Tuttavia, nel nostro studio tutti i modelli sono stati aggiustati per il numero di test di HbA1c, proxy della qualità della cura del diabete. Ancora, nella nostra popolazione in studio sono stati inclusi pazienti diabetici senza malattia macrovascolare al baseline, quest'ultimi potrebbero essere stati erroneamente classificati a causa di errori nei codici utilizzati o a causa del breve periodo di osservazione al baseline (1 anno). Tuttavia, nella nostra coorte i pazienti diabetici con malattia macrovascolare al baseline rappresentano circa il 30% del campione complessivo, in linea con il dato presentato da studi pubblicati in precedenza [20,21]. Infine, le diagnosi raccolte dalle dimissioni ospedaliere potrebbero essere state erroneamente classificate, tuttavia, l'errata classificazione è indipendentemente dall'esposizione del tipo insuline in studio [22].

Diverse spiegazioni possiamo fornire per i risultati raggiunti dal nostro studio. Molti studi hanno dimostrato che la glargine riduce i livelli di glucosio a digiuno rispetto all'insulina NPH sia nel diabete di tipo 1 e di tipo 2 [23], determinando così un minor rischio di ipoglicemia notturna [24]. Sia l'iperglicemia che l'ipoglicemia sono stati indicati come fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici [25]. Nel nostro studio abbiamo riscontrato una minore incidenza di episodi iperglicemici e ipoglicemici nel gruppo trattato con glargine. E' plausibile che in questo studio l'ipoglicemia sia stata sottovalutata. Infatti, è noto che gli episodi ipoglicemici trattati in ambiente ospedaliero rappresentano soltanto la "punta dell'iceberg" [26].

Inoltre, glargine con il suo profilo "*less peaked*", potrebbe indurre minore variabilità glicemica [27]. I risultati di un minore rischio di complicanze metaboliche nei pazienti trattati con glargine riscontrati nel nostro studio, potrebbero essere in linea con precedenti studi che hanno mostrato un migliore effetto di glargine rispetto all'insulina NPH sulla variabilità del glucosio, soprattutto quando utilizzata in combinazione con analoghi dell'insulina ad azione rapida [28-30]. Recentemente, un numero crescente di evidenze hanno suggerito che le variazioni dei livelli glucosio nel plasma possono svolgere un ruolo indipendente nello sviluppo di complicanze cardiovascolari [31]. Questa evidenza emergente, anche se ancora speculativa, potrebbe contribuire come ulteriore spiegazione ai risultati del nostro studio. I nostri risultati dovrebbero essere discussi in relazione ai risultati ottenuti dal *trial Origin* che ha dimostrato un effetto simile sugli eventi cardiovascolari di glargine e dei trattamenti standard. Tuttavia, tale studio ha coinvolto persone che non erano trattate abitualmente con insulina, che inoltre, avevano un controllo ottimale di glucosio nel plasma ed avevano un basso tasso di ipoglicemia, quindi, molto diversi dalla coorte inclusa nel nostro studio [32-34].

In conclusione, questo studio effettuato a partire dai *real world* suggerisce che l'utilizzo di insulina glargine è associato ad un minor rischio di complicanze macrovascolari rispetto al trattamento tradizionale con insulina basale. Questi dati se saranno confermati da successivi studi di intervento opportunamente progettati potrebbero avere importanti implicazioni cliniche per la gestione del paziente diabetico.

## 5.4 REFERENZE

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2012 (Position Statement). *Diabetes Care* 2012; 35 (Suppl 1):S11-S63.
2. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288–2298.
3. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005; 352:174-183.
4. Juhaeri J, Gao S, Dai WS. Incidence rates of heart failure, stroke, and acute myocardial infarction among Type 2 diabetic patients using insulin glargine and other insulin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 497-503.
5. De Berardis G, D'Ettore A, Graziano G, Lucisano G, Pellegrini F, Cammarota S et al. The burden of hospitalization related to diabetes mellitus: A population-based study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22 (7): 605-612. doi: 10.1016/j.numecd.2010.10.016.
6. Schultz JS, O'Donnell JC, McDonough KL, Sasane R, Meyer J. Determinants of compliance with statin therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in a managed care population. *Am J Manag Care* 2005; 11:306-312.
7. Newton KM, Wagner EH, Ramsey SD, McCulloch D, Evans R, Sandhu N et al. The use of automated data to identify complications and comorbidities of diabetes: a validation study. *J Clin Epidemiol* 1999; 52:199-207, doi:10.1016/S0895-4356(98)00161-9.
8. Brocco S, Visentin C, Fedeli U, Schievano E, Avogaro A, Andretta M et al. Monitoring the occurrence of diabetes mellitus and its major complications: the combined use of different administrative databases. *Cardiovascular Diabetology* 2007; 6:5.
9. Young BA, Lin E, Von Korff M, Simon G, Ciechanowski P, Ludman EJ et al. Diabetes complications severity index and risk of mortality, hospitalization, and healthcare utilization. *Am J Manag Care* 2008; 14:15-23.
10. Menzin J, Langley-Hawthorne C, Friedman M, Boulanger L, Cavanaugh R. Potential short-term economic benefits of improved glycemic control: a managed care perspective. *Diabetes Care* 2001; 24(1):51-5.
11. Bosco JL, Antonsen S, Sørensen HT, Pedersen L, Lash TL. Metformin and incident breast cancer among diabetic women: a population-based case-control study in Denmark. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(1):101-11.
12. Chang CH, Toh S, Lin JW, Chen ST, Kuo CW, Chuang LM et al. Cancer risk associated with insulin glargine among adult type 2 diabetes patients--a nationwide cohort study. *PLoS One* 2011;6(6):e21368.

13. Choma NN, Griffin MR, Huang RL, Mitchel EF Jr, Kaltenbach LA, Gideon P et al. An algorithm to identify incident myocardial infarction using Medicaid data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18(11):1064-1071.
14. D'Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998; 17:2265–2281.
15. Austin PC. The performance of different propensity-score methods for estimating relative risks. *J Clin Epidemiol* 2008; 61:537-545.
16. Lin DY, Wei LJ. The robust inference for the Cox proportional hazards model. *Journal of the American Statistical Association* 1989; 84:1074-1078.
17. Delgado E; LAUREL Spain study investigators. Outcomes with insulin glargine in patients with type 2 diabetes previously on NPH insulin: evidence from clinical practice in Spain. *J Clin Pract* 2012; 66(3):281-288.
18. Lo-Ciganic W, Zgibor JC, Ruppert K, Arena VC, Stone RA. Identifying type 1 and type 2 diabetic cases using administrative data: a tree-structured model. *J Diabetes Sci Technol*. 2011; 5(3):486-493.
19. Giorda C, Petrelli A, Gnani R; Regional Board for Diabetes Care of Piemonte. The impact of second-level specialized care on hospitalization in persons with diabetes: a multilevel population-based study. *Diabet Med* 2006; 23(4):377-383.
20. UKPDS Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-853.
21. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643-2653.
22. Copeland KT, Checkoway H, McMichael AJ, Holbrook RH. Bias due to misclassification in the estimation of relative risk. *Am J Epidemiol* 1977; 105:488-495.
23. Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clin Ther* 2003; 25(6):1541-77, discussion 1539-40.
24. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:950-955.
25. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:405-412.

26. Potter J, Clarke P, Gale EAM, Dave SH, Tattersall RB. Insulin-induced hypoglycaemia in an accident and emergency department: the tip of an iceberg? *BMJ* 1982; 285:1180-1182.
27. Gerich J, Becker RHA, Zhu R, Bolli GB. Fluctuation of serum basal insulin levels following single and multiple dosing of insulin glargine. *Diabetes Technol Ther* 2006; 8:237-243.
28. Bolli GB, Songini M, Trovati M, Del Prato S, Ghirlanda G, Cordera R et al. Lower fasting blood glucose, glucose variability and nocturnal hypoglycaemia with glargine vs. NPH basal insulin in subjects with Type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19:571-579, doi:10.1016/j.numecd.2008.05.003.
29. Chatterjee S, Jarvis-Kay J, Rengarajan T, Lawrence IG, McNally PG, Davies MJ. Glargine versus NPH insulin: efficacy in comparison with insulin aspart in a basal bolus regimen in type 1 diabetes--the glargine and aspart study (GLASS) a randomised cross-over study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77:215-222. doi:10.1016/j.diabres.2006.11.002.
30. Mu P, Lu H, Zhang G, Chen Y, Fu J, Wang M et al. Comparison of fasting capillary glucose variability between insulin glargine and NPH. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 91:e4-7, doi: 10.1016/j.diabres.2010.09.026.
31. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54:1615-1625.
32. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. *N Engl J Med* 2012;367(4):319-28. doi: 10.1056/NEJMoa1203858.
33. Bolli GB, Consoli A, Giaccari A. Early insulin treatment in type 2 diabetes: ORIGINAL sin or valuable choice as ORIGINAL treatment? An open debate on the ORIGIN study results. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22(12):1007-1012. doi: 10.1016/j.numecd.2012.10.004.

## 6.0 CONCLUSIONI

In ambito sanitario, la programmazione riveste un'importanza cruciale per lo sviluppo del sistema: le risorse sempre più limitate e i bisogni della popolazione, tendenzialmente crescenti, impongono di affrontare le questioni in modo globale, con raziocinio e competenza. Intervenire sullo stato di salute della popolazione significa combattere le malattie pianificando attività di cura, prevenzione e promozione della salute.

L'epidemiologia è per definizione lo studio dello stato di salute di intere popolazioni con lo scopo di identificare i determinanti di eventi indesiderati, le richieste di assistenza sanitaria, l'effetto delle cure e degli interventi di prevenzione. Molti studi epidemiologici prevedono la raccolta di dati basati su studi ad hoc. Tuttavia spesso tale approccio, seppure considerato come quello preferibile per la qualità dei dati, è risultato limitativo in relazione alla dimensione delle popolazioni che vengono incluse e ai tempi di follow-up spesso troppo ristretti. In altre parole tali studi hanno una limitata validità esterna, in quanto non sempre i risultati sono generalizzabili a popolazioni, ambienti e tempi diversi rispetto a quelli in cui è stata condotta la ricerca.

Nel contempo la Sanità Pubblica ha iniziato ad avvalersi, per lo più per scopi amministrativi, di basi di dati computerizzati in cui vengono registrati, insieme o su archivi separati, gli eventi individuali di interesse epidemiologico, quali i dati individuali relativi ad esposizioni ed ad alcuni determinanti e l'esito delle osservazioni di lungo periodo. Tali basi di dati e la loro integrazione si stanno rilevando un potente strumento conoscitivo da affiancare ai metodi classici degli studi epidemiologici.

Il presente lavoro di tesi ha dapprima mostrato il potere informativo associato all'uso intensivo degli archivi monotematici (analisi verticale della banca dati delle prescrizioni farmaceutiche) e poi esplorato le potenzialità conoscitive derivanti dall'integrazione degli archivi elettronici eterogenei (analisi orizzontale della banca dati delle prescrizioni farmaceutiche, banca dati delle ospedalizzazioni e banca dati della specialistica ambulatoriale) in sistemi informativi strutturati, nei quali tutti gli eventi e tutti gli attributi relativi ad uno stesso soggetto, seppur distribuiti in fonti informative diverse, sono univocamente riconosciuti e collegati attraverso un codice identificativo dello stesso soggetto (*record linkage*). L'esigenza di integrazione delle banche dati amministrative risponde alla richiesta sempre più pressante della Sanità Pubblica di poter disporre di evidenze e prove di efficacia relative alle diverse scelte assistenziali e di prevenzione. L'efficacia di un trattamento dimostrata dal trial in condizioni "ideali" (*efficacy*) non necessariamente corrisponde ad un miglioramento della condizione clinica dei pazienti del mondo reale, soprattutto quando si considerino condizioni croniche, soggette a progressioni, complicanze, riacutizzazioni

(*effectiveness*). E'importante, dunque, per il decisore poter disporre di dati in grado di valutare l'*effectiveness* degli interventi che possano orientare verso misure di intervento mirate ed appropriate nell'ottica di una razionale allocazione delle risorse.

La capacità di valutare gli esiti a lungo termine degli interventi utilizzando i dati provenienti dalle banche dati amministrative costituisce una importante risorsa per la definizione del fabbisogno di salute della popolazione, per la selezione di soggetti ad alto rischio nonché per la valutazione e monitoraggio delle diverse strategie di management clinico. Le informazioni provenienti da tale tipologia di studi costituiscono di certo delle evidenze più "deboli" rispetto a quelle provenienti dagli RCTs, in quanto la natura 'osservazionale' dei dati (non randomizzati) ne limita la variabilità interna, ma hanno il grande vantaggio di riflettere l'esperienza del mondo reale favorendo la generalizzabilità dei risultati (alta validità esterna); di consentire la valutazione di informazioni provenienti da altre giurisdizioni; di permettere il monitoraggio delle conseguenze cliniche, economiche, sociali di un intervento.

Questi nuovi strumenti di conoscenza rappresentano una opportunità di sviluppo non solo per l'epidemiologia ma anche per la sanità pubblica dal momento che, con qualche cautela e un ragionevole addestramento, sono utilizzabili nelle strutture periferiche del Servizio Sanitario Nazionale per l'analisi dei fenomeni locali a fini di programmazione, valutazione e riconoscimento dei bisogni di salute.

