

Aderenza e persistenza in terapia

Claudio Borghi, Arrigo F.G. Cicero *

Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento e delle Malattie Nefrologiche,
Alma Mater Studiorum Università di Bologna

PAROLE CHIAVE

Aderenza
Persistenza
Conseguenze cliniche
Gestione
Costi

Sommario

Quando i farmaci vengono assunti con diverso grado di deviazione rispetto al regime prescritto, si possono creare alterazioni situazione-specifiche nel rapporto rischio/beneficio, sia per ridotto beneficio sia per aumentato rischio sia per entrambe le condizioni. Numerosi studi hanno dimostrato che inadeguate aderenza al trattamento (definita come misura di quanto il paziente agisce in accordo con il regime di dosi e intervalli di somministrazione prescritti) e persistenza in trattamento (definita come la durata del tempo intercorso fra l'inizio e la discontinuazione della terapia) risultano in un aumento di morbilità e mortalità per una grande varietà di malattie e, in contemporanea, in un aumento significativo dei costi correlati alla gestione della salute. Al di là delle difformità nelle definizioni esistenti in letteratura, i maggiori determinanti di aderenza e persistenza sono la tollerabilità del farmaco, la percezione di necessità/utilità da parte del paziente rispetto al singolo trattamento, l'abitudine ad assumere farmaci, l'età e il sesso. Alcuni interventi tecnici, comportamentali, educativi, di supporto sociale e strutturali sembrano migliorare l'aderenza e la persistenza in terapia dei pazienti.

Aderenza e persistenza in terapia: problemi clinici e semantici

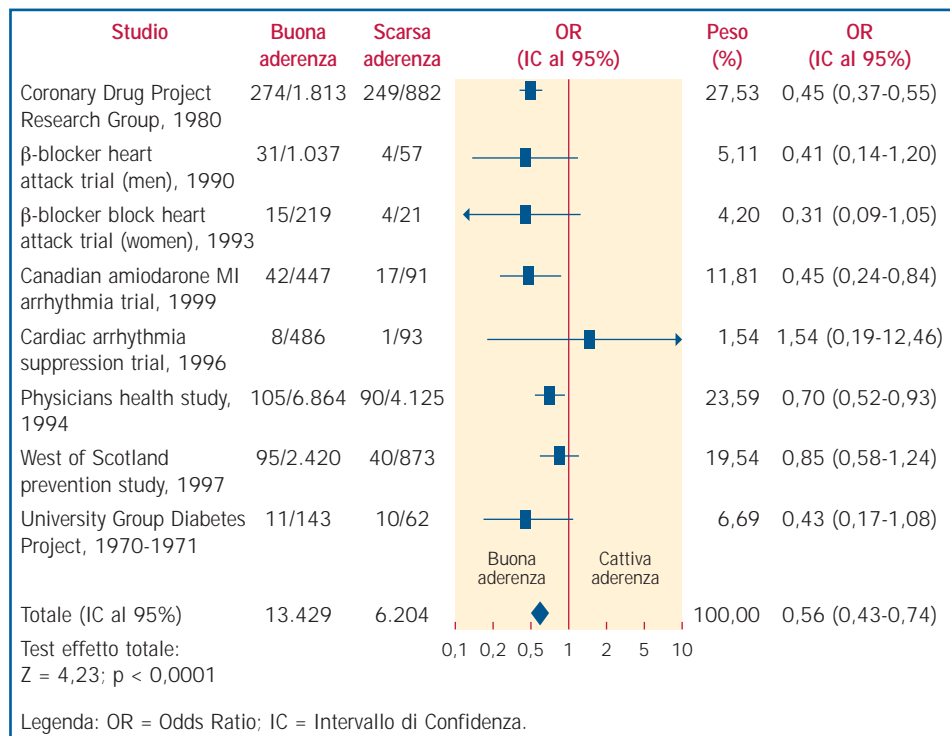
Il problema dell'inadeguata aderenza e persistenza in trattamento farmacologico è anoso e quanto mai lontano da una piena comprensione delle cause e delle eventuali soluzioni. Quando i farmaci vengono assunti con diverso grado di deviazione rispetto al regime prescritto, si possono creare alterazioni situazione-specifiche nel rapporto rischio/beneficio, sia per ridotto beneficio sia per aumentato rischio sia per entrambe le condizioni.

Numerosi studi hanno dimostrato che inadeguate aderenza e persistenza in trattamento risultano in un aumento di morbilità e mortalità per una grande varietà di malattie e, in contemporanea, in un incremento significativo dei costi correlati alla gestione della salute [1]. In particolare, un'interessante metanalisi comparsa alcuni anni or sono sul *British Medical Journal* ha dimostrato come la mancata aderenza alla terapia sia un importantissimo fattore di rischio per mortalità indipendentemente dall'indicazione del farmaco testato (Fig. 1) [2]: la scarsa aderenza sembrerebbe, infatti, associata ad almeno un 50% di mortalità aggiunta per qualunque causa. Considerare l'aderenza e la persistenza reale in trattamento è, quindi, essenziale per un'accurata valutazione dell'efficacia e del rapporto costo/efficacia di una terapia. Tuttavia, la mancanza di definizioni rigorose di aderenza e persistenza ha spesso determinato una relativa debolezza negli studi di outcome e di analisi di costo/efficacia, specialmente per la difficoltà di accorpamento di dati derivanti da esperienze diverse, proprio a causa della difformità o non standardizzazione delle definizioni e delle misure usate per descrivere questi pa-

* Corrispondenza:

Arrigo Cicero, Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento
e delle Malattie Nefrologiche, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, via Massarenti 9, 40138 Bologna,
e-mail: afgcicero@cardionet.it

Figura 1
Mancata aderenza
alla terapia e mortalità:
risultato di una metanalisi



rametri [3]. Un esempio di quanto la variabilità di definizione dell'aderenza sia ampia è fornito dalla metanalisi sopra citata (Tab. 1) [2]; unica constatazione "positiva": indipendentemente dal metodo di definizione, gli odds ratio di mortalità sono tutti a sfavore della peggiore aderenza.

Al fine di fornire una standardizzazione delle definizioni da utilizzare in letteratura, ma anche nella pratica, nelle ricerche su outcome di salute, l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) Medication ha recentemente creato un gruppo di lavoro che ha analizzato nel dettaglio l'impiego dei termini "aderenza" e "persistenza" in terapia e le modalità di misurazione delle stesse in diversi setting. Il principale fattore confondente è costituito dal fatto che moltissimi autori si sono impegnati in analisi di aderenza e persistenza spesso scambiando i termini, non separandoli oppure ricorrendo a mezzi di valutazione dell'uno per conteggiare l'altro e viceversa [4]. Un altro limite è rappresentato dall'impiego di sistemi di calcolo di difficile oggettivazione. Per esempio, l'uso di categorie arbitrarie per valutare un'aderenza "buona" (spesso definita come > 80%) o "scarsa" non è di norma supportato da una ricerca che documenti l'appropriatezza del cut-off prescelto per una specifica classe di farmaci o una specifica malattia. Il risultato finale è la stesura di una serie di review generiche negli ultimi trent'anni, che non dimostrano granché in merito al complesso concetto di aderenza se non il fatto che i pazienti tendono ad assumere meno farmaci di quanti ne vengano loro prescritti [5].

L'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) Medication ha recentemente creato un gruppo di lavoro che ha analizzato nel dettaglio l'impiego dei termini "aderenza" e "persistenza" in terapia e le modalità di misurazione delle stesse in diversi setting.

Tabella 1
Differenti definizioni
di aderenza e rischio
di mortalità

Metodi di valutazione	OR di mortalità (IC al 95%)
• Obiettivi (conto delle pillole, registro di somministrazione, livelli ematici)	0,53 (0,46-0,60)
• Soggettivi (dato fornito dal paziente, impressione del medico)	0,55 (0,37-0,83)
Soglie per definire una buona compliance	
• ≥ 75%	0,54 (0,48-0,61)
• ≥ 80%	0,58 (0,50-0,68)
• ≥ 90%	0,58 (0,50-0,68)

Legenda: OR = Odds Ratio; IC = Intervallo di Confidenza.

Lo sviluppo di sistemi di monitoraggio elettronico per misurare l'aderenza nei trial clinici ha migliorato l'affidabilità dei dati, ma non ha contribuito a ridurre la confusione riguardo alla difformità delle definizioni operative. In modo simile, una rassegna della letteratura sulla persistenza ha dimostrato che, sebbene diversi aspetti o costrutti siano stati generalmente misurati sotto il nome di "persistenza", non è stato infrequente l'impiego di svariati "sinonimi" (per esempio: persistenza, aderenza continuativa, frequenza di discontinuazione). Il termine "persistenza" è di solito impiegato per valutare le terapie croniche in prevenzione e si riferisce al tempo di terapia continua, demarcato dal tempo intercorso dall'inizio della terapia alla sua cessazione. La persistenza è stata però operativamente definita, alternativamente, come il numero delle risomministrazioni del farmaco in un dato periodo di tempo, come il numero di rinnovi delle prescrizioni in un certo periodo di tempo (entrambi con un margine prefissato di variabilità), come la percentuale di pazienti che assumono il farmaco per un dato numero di giorni, oppure come la percentuale di pazienti che continua a rinnovare le prescrizioni in uno specifico intervallo di tempo [6]. Quali definizioni di persistenza sono anche state impiegate alcune misure arbitrarie, come una maggiore durata della terapia o un maggior numero di pazienti che completano la terapia, oppure la proporzione di soggetti che ricevono alcune terapie dopo avere iniziato il trattamento in studio.

Concettualmente, aderenza e persistenza rappresentano due costrutti che sono basati sulla percezione da parte del paziente dell'efficacia della terapia, della severità della propria malattia e sulla possibilità che questa sia controllabile con il farmaco.

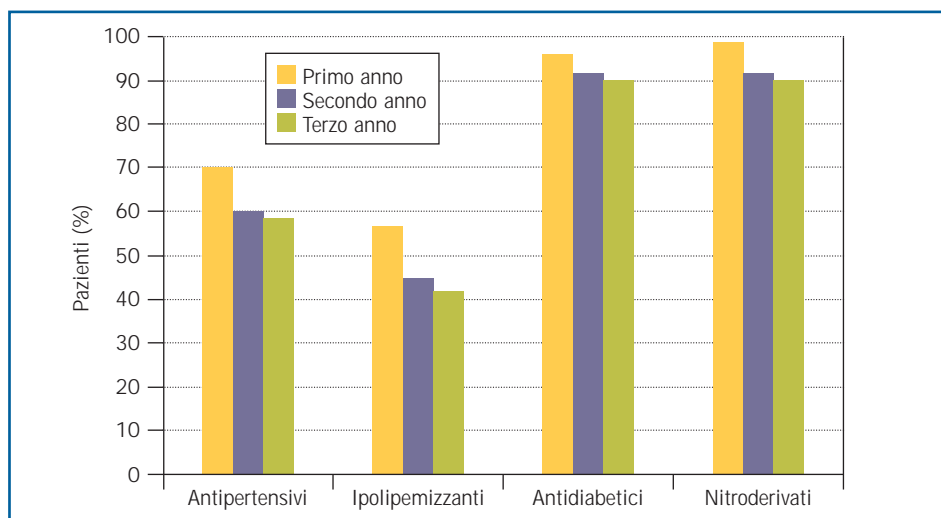
Le definizioni più rigorose proposte sono quindi le seguenti.

- *Aderenza al trattamento.* L'aderenza al trattamento coincide con quanto spesso definito mediante il termine anglosassone "compliance" e si riferisce all'atto di conformarsi alle raccomandazioni fornite dal prescrittore rispetto alle modalità di assunzione del farmaco in termini di frequenza, dose e orario di somministrazione. L'aderenza può quindi essere definita come "la misura di quanto il paziente agisce in accordo con il regime di dosi e intervalli di somministrazione prescritti". L'aderenza si misura su un periodo di tempo e si calcola in percentuale. Nelle valutazioni prospettiche si traduce nella dose assunta in relazione a ciò che era stato prescritto alla baseline, in quelle retrospettive nel numero di dosi ridispensate in relazione al tempo di dispensazione. L'aderenza alla prescrizione è assunta quando il farmaco viene dispensato. Gli studi retrospettivi non forniscono il dettaglio del dosaggio somministrato quotidianamente, che viene invece valutato negli studi prospettici [7].
- *Persistenza in trattamento.* Mentre l'aderenza si riferisce all'atto di conformarsi alla raccomandazione di continuare il trattamento per il tempo prescritto, la persistenza può essere definita come "il tempo intercorso fra l'inizio e la discontinuazione della terapia". L'assunzione continua di una qualsiasi quantità di farmaco è consistente con la definizione di persistenza. Tale definizione può essere applicata in valutazioni sia prospettiche che retrospettive, stabilendo l'inizio del trattamento, o un punto temporale durante il trattamento cronico, e un punto temporale che delimiti la fine del periodo di osservazione. Le analisi di persistenza devono includere un limite prespecificato di giorni compatibili con il rifornimento del farmaco, considerato come "intervallo accettabile". I metodi per la determinazione dell'intervallo accettabile dovrebbero essere fondati sulle proprietà farmacologiche della molecola e sulla situazione da trattare (per esempio, si può scegliere l'intervallo massimo accordabile ai pazienti nel restare privi di terapia senza che ciò comporti un esito negativo in termini di mancato effetto o riduzione dell'effetto su outcome predefiniti) [8]. Per definizione, la persistenza viene riportata come variabile continua in termini di numero di giorni per i quali la terapia è stata disponibile per l'assunzione. La persistenza può però essere riportata anche come variabile dicotomica misurata alla fine di un predefinito periodo di tempo, classificando quindi i pazienti in "persistenti" e "non persistenti".

Come sopra anticipato, sia l'aderenza alla terapia che la persistenza nella stessa sono parametri fondamentali per tutti i trattamenti farmacologici, tuttavia la loro rilevanza in termini farmacoeconomici e di salute pubblica è tanto maggiore quanto più lunga è la terapia proposta e quanto minore è la sintomatologicità del disturbo da trattare. Infatti, la profilassi dell'ulcera gastrica nel paziente gastritico ha usualmente aderenza e persistenza discrete, perché alla sospensione (specie se estemporanea) del trattamen-

Concettualmente, aderenza e persistenza rappresentano due costrutti che sono basati sulla percezione da parte del paziente dell'efficacia della terapia, della severità della propria malattia e sulla possibilità che questa sia controllabile con il farmaco.

Figura 2
Aderenza in terapia di un campione rappresentativo di pazienti italiani trattati con farmaci antipertensivi, ipolipemizzanti, antidiabetici e nitroderivati



to il paziente ripercipisce rapidamente una piroisi gastrica che lo induce prontamente a riassumere il farmaco con costanza. L'esempio diametralmente opposto concerne l'impiego dei farmaci ipolipemizzanti per la prevenzione delle malattie cardiovascolari, situazione nella quale l'innalzamento della colesterolemia non determina alcuna percezione di fastidio nel paziente. Tuttavia, è proprio in questo setting che si sono sviluppate le ricerche più approfondite in tema di aderenza e persistenza e qui di seguito si espongono gli esempi più interessanti.

La stessa Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) si è occupata con attenzione del problema. Infatti alcuni anni fa, sul *Bollettino d'Informazione sui Farmaci* dell'AIFA, sono stati divulgati i dati di aderenza e persistenza in terapia relativamente agli agenti antipertensivi, ipolipemizzanti, antidiabetici e ai nitroderivati (poi pubblicati anche dalla stampa scientifica internazionale) [9]. L'aderenza, in un campione rappresentativo di pazienti del nostro Paese, risultava pressoché accettabile per gli antidiabetici (75% circa) e progressivamente minore per i nitroderivati (50% circa), gli antipertensivi (25% circa) e gli ipolipemizzanti (15% circa) (Fig. 2).

Questo dato è particolarmente sconcertante e preoccupante specie se si accorda fiducia a tutte le evidenze che attribuiscono alla buona aderenza un effetto protettivo rispetto agli outcome, anziché considerare il fenomeno dal lato negativo dell'effetto della mancata aderenza e/o persistenza sull'aumentata incidenza di eventi. Per esempio, in un recente studio condotto su un'ampia coorte di pazienti olandesi (59.054) trattati per la prima volta con statina [10], la semplice persistenza era associata a una riduzione del 30% del rischio di ospedalizzazione per infarto miocardico, mentre la combinazione di un'adeguata persistenza e dell'impiego di un dosaggio congruo rispetto al target da raggiungere era associata a una diminuzione dello stesso rischio del 40%. Inoltre, l'assunzione non corretta (dal punto di vista sia posologico sia della durata di trattamento) per quanto riguarda le principali classi di farmaci impiegati nella prevenzione delle malattie cardiovascolari è correlata con un aumento impressionante dei costi di gestione di questi pazienti. Da una recente valutazione farmacoeconomica del fenomeno effettuata da Muszbek *et al.* [11] risulta che la non aderenza/persistenza alla terapia è associata a un elevatissimo incremento dei costi non farmaco-correlati, che sono ovviamente maggiori per i pazienti diabetici (per i quali il rischio di scompenso acuto e ospedalizzazione è a priori superiore) ma estremamente importanti anche per ipertesi e dislipidemici (Fig. 3).

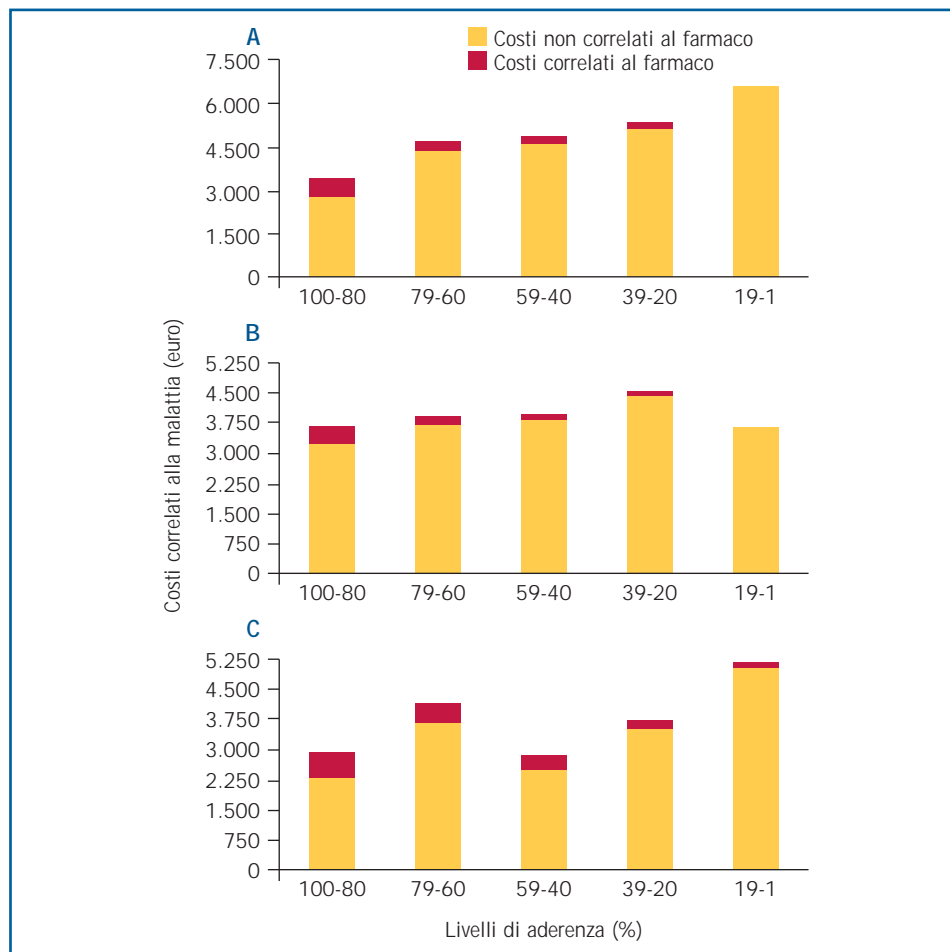
I determinanti di aderenza e persistenza

Da quanto sopra detto si evince che è essenziale studiare quali siano i determinanti dell'aderenza e della persistenza in terapia, al fine di migliorare il pattern di utilizzo dei farmaci e sfruttarne il massimo potere terapeutico e preventivo.

Per alcune classi di farmaci, il principale determinante della mancata aderenza e persistenza è facilmente identificabile e correlato con la comparsa di eventi avversi parti-

L'aderenza, in un campione rappresentativo di pazienti del nostro Paese, risultava pressoché accettabile per gli antidiabetici (75% circa) e progressivamente minore per i nitroderivati (50% circa), gli antipertensivi (25% circa) e gli ipolipemizzanti (15% circa).

Figura 3
Costi correlati e non correlati al farmaco secondo il livello di aderenza al trattamento antidiabetico (A), antipertensivo (B) e ipolipemizzante (C)



colaramente intollerabili per il paziente. Ciò è evidente, per esempio, per tutti i composti che hanno effetti anticolinergici (come gli antidepressivi maggiori e gli antipsicotici). Anche nel campo dell'ipertensione arteriosa, in cui gli agenti impiegati sono usualmente ben tollerati, esiste un chiaro gradiente di persistenza in terapia fortemente correlato con la tollerabilità dei farmaci assunti, per cui a parità di efficacia antipertensiva i pazienti permangono in terapia più facilmente con gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina-II, seguiti dagli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), dagli antagonisti dei canali del calcio, dai bloccanti dei recettori beta-adrenergici e quindi dai diuretici. Questo tipo di trend lo si osserva anche all'interno di ogni classe considerata: per esempio, fra i calcio-antagonisti, quelli usualmente dotati di minor potere edemigeno sono associati a una maggiore persistenza in trattamento [12].

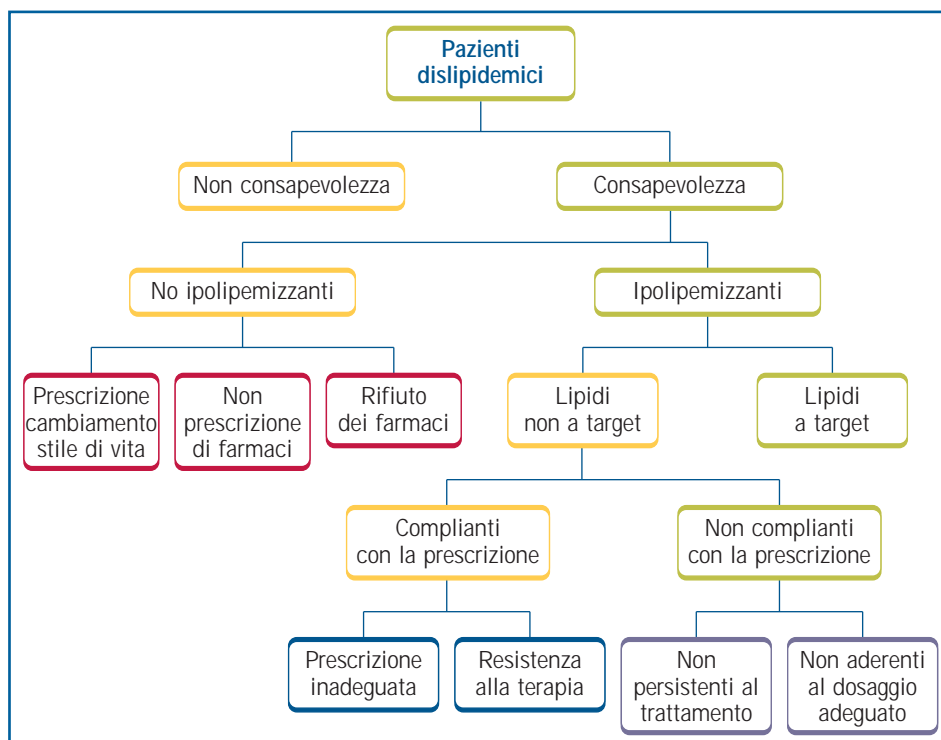
Invece, per quanto riguarda farmaci quali le statine, caratterizzate in generale da un profilo di sicurezza molto simile fra di loro e gravate da fenomeni di mialgia assai rari in popolazione, i determinanti dell'aderenza e della persistenza sono necessariamente diversi. Recentemente Pedan *et al.* [13] hanno analizzato, in una coorte di 112.712 soggetti, quali fattori fossero associati a una maggiore o minore aderenza alla terapia statinica in un follow-up di un anno. Una migliore aderenza è stata riscontrata in pazienti che avevano un'anamnesi personale positiva per assunzione di altri farmaci attivi sull'apparato cardiovascolare, che assumevano diversi farmaci per altre comorbidità e il cui medico era abituato alla prescrizione di statine. Fattori detrimenti per una buona aderenza sono invece risultati la giovane età dei pazienti, il sesso femminile, l'impiego di alte dosi di farmaci e la condizione di dover pagare il farmaco.

Questi dati sono particolarmente interessanti perché contrastano con l'abitudine a pensare che la polifarmacoterapia sia di per sé associata a una minore aderenza al trattamento (probabilmente il paziente più trattato è anche maggiormente consapevole della propria situazione di rischio) e che anziani e uomini siano meno aderenti alle terapie (ancora una volta, la spiegazione del dato osservato è correlabile con una maggiore per-

Questi dati sono particolarmente interessanti perché contrastano con l'abitudine a pensare che la polifarmacoterapia sia di per sé associata a una minore aderenza al trattamento e che anziani e uomini siano meno aderenti alle terapie.

Figura 4

Algoritmo che porta a una selezione di soggetti per i quali aderenza e persistenza al trattamento ipolipemizzante sono particolarmente rilevanti



cezione del rischio di andare incontro a una complicanza cardiovascolare da parte di questi pazienti rispetto ai giovani e alle donne) [13]. Invece, la nozione che il costo del farmaco (o la percentuale di costo coperta direttamente dal paziente) sia un marcatore di scarsa persistenza in terapia è nota in diversi setting, ma soprattutto in quello della terapia ipolipemizzante, con conseguente aumento degli accessi alle strutture ospedaliere per eventi o recidive di eventi maggiori. Occorre peraltro ricordare come la non aderenza di per sé (intesa come aderenza < 80%) predica una minore riduzione della colesterolemia sotto trattamento ipolipemizzante più di quanto non faccia il mancato rimborso delle statine, mentre un fattore di maggior successo è la fornitura bimestrale del farmaco rispetto a una mensile.

A tutto ciò va aggiunto che la questione essenziale dell'aderenza e persistenza in trattamento si associa spesso a un iter complesso, a causa del quale già numerosi pazienti che necessiterebbero di terapia non arrivano neppure all'assunzione della prima compressa per una serie di motivazioni che vanno dalla non consapevolezza del problema alla malgestione dello stesso (Fig. 4). Tale constatazione, se da un lato non deve portare a ridurre l'attenzione posta all'aderenza/persistenza, dall'altro aiuta a comprendere come questa stessa attenzione debba essere dedicata a una quota relativamente ridotta di pazienti e sia, perciò, un obiettivo a priori realizzabile.

Nel setting della terapia ipolipemizzante, la non aderenza di per sé (intesa come aderenza < 80%) predice una minore riduzione della colesterolemia sotto trattamento ipolipemizzante più di quanto non faccia il mancato rimborso delle statine.

Migliorare aderenza e persistenza: i dati di letteratura

Una volta considerate le cause di una scarsa aderenza/persistenza al trattamento, e una volta note le conseguenze cliniche ed economiche del fenomeno, è necessario valutare quali modelli siano stati proposti in letteratura per contrastarlo. Questi si possono classificare fondamentalmente in interventi: tecnici, comportamentali, educativi, affettivi e combinati [14].

Premesso che per tutti questi approcci esistono diversi livelli scientifici di valutazione (in termini di qualità della metodologia applicata) e che nella maggior parte dei casi vi è ampia eterogeneità di efficacia riportata, consideriamo brevemente gli interventi che hanno ottenuto i migliori risultati in modo che il lettore possa pensare di adattare la soluzione migliore per il proprio campo di applicazione.

- *Interventi tecnici.* Gli interventi tecnici sull'aderenza, per esempio sul piano del dosaggio o del confezionamento, sono usualmente mirati a semplificare il regime di

somministrazione. La maggior parte di essi è finalizzata a ridurre il numero delle dosi quotidiane, per esempio tramite la messa a punto di formulazioni a lento rilascio, o il numero di farmaci distinti, per esempio mediante l'utilizzo di combinazioni a dose prefissata (tipicamente, nel campo della prevenzione cardiovascolare, le associazioni intraclassa ACE-inibitore + diuretico tiazidico, sartano + diuretico tiazidico, metformina + sulfanilurea, metformina + tiazolidinedione; o più recentemente extraclassa come amlodipina + atorvastatina). Tale approccio comporta in genere un miglioramento dell'aderenza in diversi setting, quale il trattamento dell'ulcera peptica *Helicobacter pylori*-correlata e la gestione di diabete di tipo 2 e ipertensione arteriosa. In quest'ultimo caso la monosomministrazione garantisce un'aderenza del 90% contro una dell'80% per la plurisomministrazione: l'effetto è statisticamente significativo, ma non così clinicamente importante come si potrebbe sperare. Questo approccio, inoltre, non è necessariamente utile per migliorare la persistenza, perché l'efficacia sembra svanire col tempo.

Altri approcci tecnici che migliorano l'aderenza sono costituiti dall'impiego di blister con i giorni della settimana contrassegnati (per i farmaci assumibili una volta al giorno), di portapillole divisi per giorni della settimana e fascia oraria di somministrazione (per regimi che prevedano l'assunzione dei farmaci concentrata in 2-3 momenti della giornata) e più complessi sistemi di confezione muniti di temporizzatore e allarme sonoro.

Tutti i presidi sopra elencati, comunque, condividono l'inconveniente di perdere efficacia nel tempo. Sulla base di tali esperienze si evince che gli interventi tecnici sono tanto più efficaci quanto più consentono una razionalizzazione e semplificazione del numero di farmaci assunti e del numero di somministrazioni quotidiane (intese anche come numero di momenti della giornata impegnati nell'assunzione).

La maggior parte degli interventi comportamentali comporta il fatto di fornire ai pazienti dei promemoria attraverso la posta, il telefono, il computer o visite domiciliari.

- *Interventi comportamentali.* La maggior parte degli interventi comportamentali comporta il fatto di fornire ai pazienti dei promemoria attraverso la posta, il telefono, il computer o visite domiciliari. Altre classi di interventi consistono nel monitorare l'assunzione dei farmaci tramite calendari o diari fornendo al paziente un feed-back associato a un rinforzo positivo (in caso sia aderente) o una rispiegazione attiva del regime di somministrazione (in caso di esito negativo). Negli Stati Uniti è stato dimostrato che pagando (con premi o denaro) l'aderenza dei pazienti alla terapia si ottiene un risultato positivo che in alcuni casi può anche avere un valido rapporto costo/efficacia, se si perseguono outcome importanti non solo per il paziente ma anche per la società in senso lato (per esempio, se questo consente di prevenire la necessità di ritrapiantare un paziente trapiantato che non aderisce alla terapia immunosoppressiva). Indubbiamente questo tipo di approccio aumenta l'aderenza e in parte anche la persistenza, ma richiede un impegno costante da parte di personale sanitario dedicato e non è applicabile a tutti i setting terapeutici.
- *Interventi educativi.* L'educazione è un approccio cognitivo didattico che include l'insegnamento e il passaggio di conoscenze. Vi sono diverse vie per educare i pazienti: educazione individuale e di gruppo, didattica frontale (*de visu*), tramite mezzi audiovisivi, lettere/brochure, telefono, posta elettronica o visite domiciliari. La consapevolezza o conoscenza del proprio problema e delle sue modalità di gestione aumenta significativamente l'aderenza del paziente alla terapia, ma, se non ciclicamente rinforzata, tende anch'essa a perdere efficacia nel breve termine, pertanto gli effetti sugli outcome restano deboli. Tuttavia questo approccio presenta il vantaggio di non dover essere necessariamente complesso e di poter essere diluito e ripetuto nel tempo, mantenendo quindi un buon rapporto costo/efficacia, anche se l'efficacia non è macroscopicamente evidente.

L'efficacia degli interventi educativi si rivela maggiore in setting nei quali è possibile creare una cura collaborativa del paziente con altre figure professionali quali psicologi, infermieri e altri operatori sanitari, probabilmente perché l'efficacia è proporzionale al numero di contatti che il paziente ha con il personale sanitario di sua fiducia.

- *Interventi di supporto sociale.* Confrontando supporti sociali di tipo pratico, emotivo o indifferenziato, si è osservato che il supporto pratico è associato a un'efficacia più di tre volte maggiore rispetto agli altri. Questo genere di approccio, tuttavia, è poco codificato e dovrebbe essere studiato con attenzione nelle diverse realtà geografiche

Un esempio di intervento strutturale o organizzativo è costituito dai programmi di screening e/o monitoraggio della salute nei luoghi di lavoro per gestire l'ipertensione arteriosa o il rischio cardiovascolare in generale.

ed economiche e in funzione della singola patologia di base, perché l'investimento è importante e può facilmente fallire.

- *Interventi strutturali.* Un esempio di intervento strutturale o organizzativo è costituito dai programmi di screening e/o monitoraggio della salute nei luoghi di lavoro per gestire l'ipertensione arteriosa o il rischio cardiovascolare in generale. Questi interventi soffrono ovviamente di un effetto diluizione, ma di solito consentono di scoprire nuovi casi o pazienti già trattati che credono di essere controllati. Il beneficio è limitato, ma potenzialmente importante per i singoli soggetti, e comunque l'efficacia è apparentemente superiore rispetto ai programmi finalizzati esclusivamente ai non aderenti (per questi pazienti l'intervento strutturale funziona solo se sono molto gravi e quindi ricoverati o gestiti in strutture di lungodegenza).
- *Interventi complessi o multifattoriali.* Contrariamente a quanto ci si potrebbe aspettare, aumentando la complessità dell'intervento, il miglioramento dell'aderenza non aumenta in modo proporzionale: infatti, con interventi multifattoriali l'aderenza viene comunque migliorata in meno del 50% dei casi. Risultati simili si possono ottenere più agevolmente combinando due degli approcci sopra elencati, con un netto vantaggio in termini di complessità organizzativa e maggiore probabilità di portare avanti il progetto nel tempo: infatti, negli interventi combinati il principale determinante di successo è la durata degli interventi stessi.

Purtroppo non esistono studi importanti di confronto diretto fra i diversi approcci ed è difficile, quindi, stabilire quale tipo di intervento sia quello potenzialmente più efficace in assoluto, anche perché ogni setting terapeutico ha proprie peculiarità, e anche all'interno dello stesso setting si possono distinguere pazienti con caratteristiche completamente diverse fra loro (per esempio, i pazienti ipertesi o dislipidemici in prevenzione primaria o secondaria per malattie cardiovascolari) [14].

Conclusioni: priorità e prospettive

In tempi estremamente recenti, un forum internazionale di esperti ha individuato le priorità d'azione riguardo al problema della mancata aderenza, sintetizzate come segue in ordine di concordanza fra gli esperti [15]:

- l'attenzione deve essere rivolta a interventi semplici e attuabili nel setting di una pratica clinica spesso convulsa;
- progressi nella conoscenza dei meccanismi che sono alla base della maggiore aderenza e persistenza sono attesi da uno sforzo congiunto di scienziati di area medica, farmaceutica, sociale e tecnica;
- gruppi di pazienti potrebbero contribuire a sviluppare interventi finalizzati a migliorare aderenza e persistenza.

L'analisi attenta dei dati di letteratura raccolti negli ultimi vent'anni sul tema dell'aderenza e della persistenza in trattamento e sugli approcci atti a migliorare tale aspetto della terapia medica ha portato ad alcune conclusioni apparentemente banali, ma fondamentali. La principale, da sempre insegnata a livello teorico nelle facoltà di medicina e di farmacia, è che il miglior approccio consiste di tre cardini essenziali:

- scelta dei farmaci con il miglior profilo di durata d'azione (minor numero di somministrazioni quotidiane), con i minori rischi di interazione farmacologica e la maggiore tollerabilità;
- definizione di un piano razionale di terapia con il maggior raggruppamento possibile di farmaci nell'arco della giornata;
- coinvolgimento attivo del paziente nella sua terapia rendendolo consapevole di vantaggi e rischi di un'assunzione adeguata.

Bibliografia

- [1] DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care* 2002;40(9):794-811.
- [2] Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006;333(7557):15.
- [3] Urquhart J. Defining the margins for errors in patient compliance with prescribed drug regimens. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000;9(7):565-8.

- [4] Sikka R, Xia F, Aubert RE. Estimating medication persistency using administrative claims data. *Am J Manag Care* 2005;11(7):449-57.
- [5] Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003. http://www.who.int/chronic_conditions/en/adherence_report.pdf [accessed May 20, 2008].
- [6] Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008;11(1):44-7.
- [7] Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwady-Sridhar F, Nichol M. A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value Health* 2007;10(1):3-12.
- [8] Burrell A, Wong P, Ollendorf D, et al. Defining compliance/adherence and persistence: ISPOR Special Interest Working Group. *Value Health* 2005;8:A194-5.
- [9] Poluzzi E, Strahinja P, Vaccheri A, et al. Adherence to chronic cardiovascular therapies: persistence over the years and dose coverage. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63(3):346-55.
- [10] Penning-van Beest FJ, Termorshuizen F, Goettsch WG, Klungel OH, Kastelein JJ, Herings RM. Adherence to evidence-based statin guidelines reduces the risk of hospitalizations for acute myocardial infarction by 40%: a cohort study. *Eur Heart J* 2007;28(2):154-9.
- [11] Muszbek N, Brixner D, Benedict A, Keskinaslan A, Khan ZM. The economic consequences of noncompliance in cardiovascular disease and related conditions: a literature review. *Int J Clin Pract* 2008;62(2):338-51.
- [12] Prandin MG, Cicero AF, Veronesi M, et al. Persistence on treatment and blood pressure control with different first-line antihypertensive treatments: a prospective evaluation. *Clin Exp Hypertens* 2007;29(8):553-62.
- [13] Pedan A, Varasteh L, Schneeweiss S. Analysis of factors associated with statin adherence in a hierarchical model considering physician, pharmacy, patient, and prescription characteristics. *J Manag Care Pharm* 2007;13(6):487-96.
- [14] van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, de Ridder D, Heerdink R, Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Serv Res* 2007;7:55.
- [15] van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, de Ridder D, Heerdink R, Bensing J; International Expert Forum on Patient Adherence. Furthering patient adherence: a position paper of the international expert forum on patient adherence based on an internet forum discussion. *BMC Health Serv Res* 2008;8:47.