

Miglioramento della mortalità a lungo termine dopo infarto miocardico e aumento dell'uso di farmaci cardiovascolari dopo la dimissione

Setoguchi S, Glynn RJ, Avorn J, Mittleman MA, Levin R, Winkelmayr WC.

Improvements in long-term mortality after myocardial infarction and increased use of cardiovascular drugs after discharge: a 10-year trend analysis.

J Am Coll Cardiol 2008;51(13):1247-54.

Contesto

La patologia coronarica è una delle principali cause di morte in età avanzata. Tuttavia, l'incidenza e la mortalità si sono ridotte negli ultimi tre decenni, presumibilmente come risultato del miglioramento nel controllo dei fattori di rischio coronarici e nell'approccio clinico. Esistono numerose evidenze a supporto dell'efficacia di statine, β -bloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), bloccanti del recettore II dell'angiotensina (sartani) e antiipiastrinici in pazienti con infarto miocardico (IM) e alcuni studi ne hanno mostrato il favorevole rapporto costo/efficacia.

In questo studio è stato valutato se la mortalità post-IM di pazienti anziani residenti in comunità migliori nel tempo e quanto sia influenzata dall'uso crescente di farmaci di prevenzione dopo la dimissione ospedaliera.

Metodi

I dati di farmacoutilizzazione del *New Jersey Pharmaceutical Assistance for the Aged and Disabled Program* (dal 1994 al 2004) e del *Pennsylvania Pharmaceutical Assistance Contract for the Elderly Program* (dal 1994 al 2004) sono stati accoppiati con le registrazioni complete Medicare.

Sono stati identificati i pazienti ospedalizzati (da un minimo di 3 a un massimo di 180 giorni) per IM tra l'1 gennaio 1995 e il 31 dicembre 2004 e sopravvissuti per almeno 30 giorni dalla dimissione. Essi sono stati quindi seguiti (follow-up) dal 31° giorno dopo la dimissione fino alla morte, alla perdita di eleggibilità o al termine dello studio (31 agosto 2005). Per ogni paziente, dalle cartelle cliniche sono stati ricavati età, sesso e razza. Le dia-

gnosi riportate nelle registrazioni ospedaliere ed extraospedaliere sono state impiegate per valutare la presenza di comorbidità, includendo altre indicazioni o controindicazioni per statine, β -bloccanti e ACE-inibitori/sartani nei 12 mesi precedenti la data di dimissione. Le comorbidità includevano IM pregresso, altre patologie coronariche, cerebrovascolari e vascolari periferiche, diabete, ipertensione, patologia polmonare cronica, patologia renale cronica, dialisi, tumori maligni, demenza, depressione, altri disturbi mentali, obesità e abuso di alcol.

Sono stati definiti le caratteristiche dell'IM di riferimento (durata del ricovero, eventuali interventi coronarici percutanei, di rivascolarizzazione chirurgica o infusione di agenti trombolitici) e gli indicatori per l'utilizzo di risorse sanitarie (numero di giorni di ricovero, visite mediche e rinnovo delle prescrizioni di altri farmaci). Infine, sono state raccolte le prescrizioni di statine, β -bloccanti e ACE-inibitori/sartani e antiipiastrinici nei 30 giorni successivi alla dimissione ospedaliera.

Per valutare i trend di mortalità a lungo termine e il contributo dell'aumentato uso di farmaci post-IM, sono stati costruiti modelli di regressione multivariata di Cox a rischi proporzionali.

Risultati

Dei 21.484 pazienti identificati, 12.142 sono morti durante 74.982 anni/persona di follow-up. Le caratteristiche di questi pazienti sono riassunte in Tab. 1.

La mortalità a 1, 3 e 5 anni era del 20%, 41% e 57% rispettivamente. Dopo aggiustamento per variabili demografiche e comorbidità, si osservava un significativo decremento dal 1995 al 2004 (*hazard ratio*, HR, per il trend annuale: 0,97; intervallo di confidenza, IC, al 95%: 0,97-0,98), con riduzione del 3% ogni anno. L'aggiustamento per l'uso di statine, β -bloccanti e ACE-inibitori/sartani e antiipiastrinici dopo la dimissione eliminava completamente l'associazione fra trend temporale e mortalità (HR: 1,00; 0,99-1,01).

I risultati suggeriscono che il miglioramento della mortalità osservato nel tempo può essere prevalentemente attribuito a un migliore utilizzo dei farmaci raccomandati dopo un IM (statine, β -bloccanti e ACE-inibitori/sartani e antiipiastrinici), mentre meno pronunciato è l'impatto degli interventi coronarici percutanei (PCI).

Anche la mortalità in ospedale e quella a 30 giorni dal ricovero miglioravano nel tempo, ma questo trend si annullava dopo aggiustamento per intervento coronarico durante il ricovero, suggerendo che l'effetto del maggior ricorso a PCI si esplica prevalentemente sulla mortalità a breve termine.

* Corrispondenza:

Elena Tragni,
Dipartimento di Scienze Farmacologiche,
via Balzaretti 9, 20133 Milano,
e-mail: elena.tragni@unimi.it

Tabella 1 Caratteristiche dei 21.484 pazienti con IM sopravvissuti per più di 30 giorni dopo la dimissione, per anno solare

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	p (trend)	Tutti gli anni
Popolazione totale (N)	2.697	3.123	2.518	2.278	2.158	1.953	1.773	1.809	1.715	1.460	-	21.484
Follow-up (anni)	4,6 (3,6)	4,6 (3,3)	4,4 (3,0)	4,1 (2,6)	3,7 (2,3)	3,3 (1,9)	2,9 (1,5)	2,3 (1,1)	1,7 (0,7)	1,0 (0,4)	< 0,0001	3,5 (2,7)
Età (anni)	78,7 (6,7)	79,2 (6,8)	79,3 (6,9)	79,9 (6,8)	79,8 (6,7)	80,5 (6,7)	80,2 (7,0)	80,2 (7,2)	80,3 (7,2)	80,5 (7,2)	< 0,0001	79,9 (6,9)
Uomini	28,0	28,4	27,2	27,5	27,1	25,6	26,3	27,6	27,9	28,0	0,4770	27,4
Razza (nera)	5,6	5,5	5,4	5,4	6,0	7,3	7,1	6,0	5,5	7,1	0,0122	6,0
Utilizzo dei servizi sanitari												
Precedente ospedalizzazione	40,5	34,5	34,6	34,9	35,0	34,6	34,0	35,7	34,3	33,8	0,0010	35,4
N. di visite mediche	10,1 (6,6)	9,6 (6,9)	9,7 (6,9)	10,2 (7,0)	9,9 (7,2)	10,2 (7,8)	9,8 (6,9)	10,5 (7,8)	10,5 (7,9)	10,5 (8,5)	< 0,0001	10,1 (7,3)
N. di farmaci	9,4 (5,5)	9,3 (5,4)	9,9 (5,8)	10,0 (5,6)	10,4 (5,9)	10,7 (6,1)	11,1 (6,3)	11,1 (6,0)	11,2 (5,9)	11,6 (6,2)	< 0,0001	10,3 (5,9)
Punteggio di comorbilità di Charlson	2,6 (2,2)	2,4 (2,0)	2,5 (2,1)	2,6 (2,1)	2,7 (2,1)	2,7 (2,2)	2,7 (2,1)	2,9 (2,2)	2,8 (2,1)	2,7 (2,1)	< 0,0001	
Procedure durante il ricovero per IM												
Angiografia, incluso PCI	34,6	39,1	40,5	43,1	43,8	44,4	49,6	52,1	53,4	53,0	< 0,0001	44,1
Solo angiografia	21,3	23,2	24,8	23,2	24,0	23,6	24,4	25,8	24,6	22,5	0,0332	23,6
PTCA	13,2	15,8	15,6	19,6	19,5	20,5	24,7	25,8	28,3	30,3	< 0,0001	20,2
Stent	1,9	6,2	9,6	15,5	17,1	18,8	22,8	24,3	26,8	29,0	< 0,0001	15,4
Rivascolarizzazione chirurgica	7,2	8,4	8,8	7,8	7,9	7,6	7,1	7,8	7,1	6,4	0,0468	7,7
Terapia trombolitica	2,0	2,2	1,9	1,6	1,5	1,6	1,2	1,0	1,1	1,2	< 0,0001	1,6
Durata del ricovero	11,1 (7,4)	10,8 (7,4)	10,6 (7,9)	9,7 (6,2)	9,6 (6,6)	9,6 (7,2)	9,3 (7,1)	9,2 (6,6)	9,2 (6,8)	9,0 (7,2)	< 0,0001	10,0 (7,1)
Diagnosi precedente												
Malattia coronarica	65,7	63,0	61,7	62,6	64,5	62,5	59,8	61,5	60,5	57,1	< 0,0001	62,2
IM progressivo	9,4	6,4	5,9	5,6	6,8	7,4	7,8	6,3	8,1	9,4	0,1990	7,2
Fibrillazione atriale	29,6	30,4	32,0	31,9	33,3	33,8	34,6	34,1	35,3	33,4	< 0,0001	32,5
Aneurisma aortico	3,7	4,1	3,1	3,8	3,4	5,3	3,8	4,4	5,5	5,1	0,0003	4,1
Vasculopatia periferica	23,7	22,6	25,1	25,6	26,2	27,3	27,9	27,1	28,6	27,4	< 0,0001	25,8
Iperensione	66,4	68,2	70,1	71,7	72,3	74,9	78,6	80,2	83,8	82,1	< 0,0001	73,6
Malattia cerebrovascolare	29,4	29,0	29,2	29,5	31,8	34,0	35,0	33,9	35,2	34,7	< 0,0001	31,7
Insufficienza cardiaca	65,3	64,5	65,4	66,3	66,6	66,4	64,6	66,7	66,2	63,4	0,8278	65,5
Diabete	46,2	42,9	45,1	45,3	46,6	45,1	47,1	47,9	50,1	49,3	< 0,0001	46,2
Patologia polmonare cronica	36,7	36,0	37,5	39,2	41,9	39,0	38,9	43,0	41,9	41,0	< 0,0001	39,1
Patologia renale cronica	14,5	13,5	15,3	15,9	16,0	18,1	17,5	19,6	22,6	22,9	< 0,0001	17,0
Dialisi	1,8	1,4	2,0	2,0	1,9	2,7	2,5	2,4	2,2	2,1	0,0066	2,0
Artrite reumatoide	3,2	3,4	3,8	5,1	4,6	3,8	4,1	4,4	4,4	3,6	0,0723	4,0
Osteoartrite	34,0	33,4	35,2	36,3	36,1	39,3	39,6	39,2	40,8	38,2	< 0,0001	36,7
Cancro	20,2	19,1	19,5	19,5	19,6	20,7	21,6	23,3	21,5	19,5	0,0141	20,3
Demenza	7,5	7,5	7,3	7,8	9,4	10,3	11,4	10,9	12,5	12,9	< 0,0001	9,3
Depressione	12,5	12,2	12,7	14,1	15,1	17,1	17,4	16,5	19,3	20,4	< 0,0001	15,2
Uso di farmaci cardiovascolari post-IM												
Statine	7,6	9,9	16,3	22,2	27,7	31,9	39,3	45,4	48,2	50,7	< 0,0001	26,7
β-bloccanti	41,5	45,7	50,5	56,8	59,7	62,7	66,9	67,8	71,3	71,6	< 0,0001	57,3
ACE-inibitori/sartani	39,2	41,0	42,0	45,3	44,4	43,1	45,4	47,2	49,7	50,0	< 0,0001	44,1
Antipiastrinici	2,6	7,9	12,3	19,6	26,8	26,6	37,6	44,7	49,2	50,9	< 0,0001	24,4

I valori rappresentano percentuali per le variabili categoriali e medie (deviazione standard) per quelle continue.

Legenda: IM = infarto miocardico; PCI = intervento coronarico percutaneo; PTCA = angioplastica coronarica transluminale percutanea.

Commento

Negli ultimi 50 anni sono stati compiuti molti progressi nel trattamento delle patologie coronariche acute e croniche. Un'analisi dal *Framingham Heart Study* ha mostrato un decremento del 59% nei tassi di mortalità per cardiopatia coronarica (CHD) dal 1950 al 1999 e, solo negli ultimi 20 anni, i tassi di mortalità aggiustati per età negli Stati Uniti sono scesi del 43%. Questo calo è stato alimentato da una sostanziale riduzione nella prevalenza dei principali fattori di rischio cardiovascolare (fumo di sigaretta, ipercolesterolemia, ipertensione) e dalla notevole implementazione delle terapie basate sull'evidenza. Sebbene vi sia stata una considerevole evoluzione delle procedure di rivascolarizzazione miocardica (PCI), solo il 5% della riduzione della mortalità per CHD tra il 1980 e il 2000, nei pazienti con angina cronica, può essere attribuito a tali interventi.

Gli anziani sono un gruppo ad alto rischio, soggetto al "paradosso del trattamento-rischio": tendono a ricevere trattamenti preventivi meno aggressivi rispetto ai pazienti giovani, a rischio più basso. Le attuali linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) di pratica clinica per il trattamento della sindrome coronarica acuta (ACS) non hanno modificato le raccomandazioni terapeutiche basate sull'età,

tranne che per l'esortazione a un'appropriata stratificazione del rischio, attenzione alle comorbilità e accuratezza nel dosaggio farmacologico negli anziani. Tuttavia, Alexander *et al.* hanno dimostrato che l'uso di molte terapie raccomandate in età avanzata è significativamente più basso che nei giovani. Sebbene la mortalità intraospedaliera e i tassi di complicazioni aumentino con l'età, i pazienti di età > 65 anni che ricevevano le terapie raccomandate dalle linee guida ACC/AHA mostravano una mortalità significativamente più bassa. Dati simili, ricavati dal *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE), hanno riportato un ridotto impiego delle terapie raccomandate nei pazienti anziani.

Setoguchi *et al.* hanno evidenziato come la riduzione della mortalità a lungo termine in seguito a IM sia per lo più conseguenza del migliore utilizzo delle terapie cardiovascolari raccomandate, mentre le procedure chirurgiche migliorerebbero soprattutto gli esiti a breve termine. Che cosa aggiungono questi dati a quanto già noto sull'importanza di una terapia ottimale per ridurre gli eventi in pazienti con CHD? Molti studi osservazionali hanno mostrato un'aumentata sopravvivenza post-IM negli ultimi 30 anni, e questo è certamente un effetto multifattoriale. Più recentemente, i dati di trial randomizzati che confrontavano la terapia medica ottimale (raccomandata)

con gli interventi di PCI in pazienti con ACS e angina stabile cronica hanno sottolineato le potenzialità della prevenzione secondaria nella riduzione degli eventi cardiovascolari. I risultati provocatori di Setoguchi *et al.* estendono l'osservazione di Ford *et al.* sul fatto che il contributo predominante alla riduzione della mortalità per CHD è fornito dall'attuazione della prevenzione secondaria basata sull'evidenza e supportano il valore della terapia farmacologica in un'ampia coorte di pazienti anziani.

In conclusione, i risultati dello studio presentato sono convincenti e coerenti con un consistente corpo di evidenze scientifiche che avvalorano l'importanza delle terapie raccomandate in prevenzione secondaria nella riduzione della mortalità a lungo termine e di eventi ricorrenti in pazienti con CHD. Questo dovrebbe motivare i medici a evitare il "paradosso trattamento-rischio" e ad applicare le strategie preventive basate sull'evidenza tanto nei pazienti con CHD anziani e ad alto rischio quanto su quelli giovani a basso rischio.

Boden WE, Maron DJ.

Reducing post-myocardial infarction mortality in the elderly: the power and promise of secondary prevention.

J Am Coll Cardiol 2008;51(13):1255-7.

Costi economici del diabete di tipo 2 negli Stati Uniti nel 2007

American Diabetes Association.

Economic costs of diabetes in the US in 2007.

Diabetes Care 2008;31(3):596-615.

Contesto e obiettivi

La prevalenza del diabete mellito di tipo 2 (DM) è in continua crescita, con una prevalenza di 17,5 milioni solo negli Stati Uniti. Ricerche precedenti, che hanno determinato il costo elevato del DM in termini di ricadute economiche e sociali, si sono rivelate importanti nei dibattiti di politica sanitaria su questa patologia e nella scelta di strategie cliniche e "regolamentative". La conoscenza dei costi derivanti dal DM migliora la comprensione dell'importanza di finalizzare le cure sanitarie verso strategie di prevenzione.

Questa pubblicazione dell'American Diabetes Association (ADA), aggiornata al 2008, discute vari argomenti: la continua crescita della prevalenza del DM; le modificazioni nella pratica clinica, nelle tecnologie e nei costi per trattare le persone diabetiche; il miglioramento delle fonti dei dati e dei metodi per stimare l'impatto economico e sociale della malattia.

Disegno dello studio e metodi

Lo studio ha utilizzato un approccio basato sulla prevalenza che ha combinato in un modello di costi del DM i dati demografici della popolazione statunitense nel 2007 con i tassi di prevalenza del DM e altri dati epidemiologi-

ci, sanitari ed economici. L'uso di risorse sanitarie e i costi medici associati sono stati analizzati per età, sesso, tipo di condizione medica e categoria di risorsa sanitaria impiegata.

Le fonti dei dati comprendevano indagini nazionali e database di richieste di rimborso alle assicurazioni per prestazioni sanitarie, riferiti a 16,3 milioni di persone nel 2006.

Risultati

Nel 2007 le spese totali stimate per il DM hanno raggiunto la cifra di 174 miliardi di dollari, comprendenti 116 miliardi di dollari per spese mediche in eccesso e 58 miliardi per ridotta produttività nazionale. I costi medici attribuiti al DM erano così ripartiti: 27 miliardi in cure per trattare direttamente la malattia, 58 miliardi per trattare la porzione di complicazioni croniche DM-correlate e 31 miliardi per costi medici generali in eccesso. Le componenti più rilevanti nell'ambito delle spese mediche attribuite al DM erano: cura del paziente ospedalizzato (50% del totale), forniture e medicazioni (12%), prescrizioni mirate per trattare le complicazioni (11%), visite dal medico di Medicina Generale (9%).

Le persone affette da DM sostengono una spesa media annua di 11.744 dollari, di cui 6.649 sono attribuibili alla malattia. Questi individui spendono mediamente 2,3 volte in più di quanto farebbero se non fossero diabetici. Per le categorie di costi analizzate, più di 1 dollaro su 5 spesi per la salute negli Stati Uniti viene impiegato per curare una persona a cui è stato diagnosticato il DM, mentre 1 dollaro su 10 è attribuito alla malattia.

I costi indiretti derivano, invece, da un aumentato assenteismo (2,6 miliardi di dollari) e una ridotta produttività (20,0 miliardi) nella popolazione che lavora, da una diminuita produttività tra coloro che non fanno parte della forza lavorativa (0,8 miliardi), dalla disoccupazione per disabilità correlata alla malattia (7,9 miliardi) e dalla capacità produttiva persa per mortalità precoce (26,9 miliardi).

Conclusioni

Nel 2007, il DM è costato agli Stati Uniti, secondo una nuova stima, 174 miliardi di dollari. L'onere della malattia ricade su tutti i settori della società: premi assicurativi più alti pagati dai datori di lavoro e dai dipendenti, entrate ridotte a causa di una perdita di produttività, ridotta qualità di vita per le persone malate e i loro familiari e amici.

Poiché il rischio di sviluppare malattie croniche aumenta con l'età, ci si attende che l'invecchiamento della popolazione determinerà un sostanziale incremento del numero di persone con DM, anche se i fattori di rischio continuano a rimanere immutati. Secondo stime dello US Census Bureau, gli ultrasessantacinquenni passeranno dal 12,4% del 2003 al 19,7% nel 2030. Uno studio recente ha previsto che la prevalenza di DM diagnosticato raddoppierà dal 2005 al 2050 (dal 5,6% al 12%).

Uno studio americano longitudinale, rappresentativo della popolazione, ha dimostrato che gli anziani con nuova diagnosi di DM sperimenteranno un tasso molto più alto di complicazioni negli anni successivi alla diagnosi rispetto

ai loro coetanei senza la malattia, con pesanti conseguenze sia a livello individuale sia sul sistema sanitario.

Commento

Le stime dei costi riportate nel presente lavoro sono conservative per molteplici ragioni:

- nell'analisi non è stato considerato se il DM sia associato o no a un uso aumentato di farmaci da banco e a un tasso maggiore di visite oculistiche e dentistiche, a causa della scarsa disponibilità di dati relativi. Dalle stime dei costi sono state omesse anche le spese per programmi di prevenzione mirati alla gestione del DM, progetti di ricerca e attività amministrative. Se una quota di tali spese venisse attribuita al DM, il costo nazionale della malattia sarebbe miliardi di dollari più alto rispetto alle stime qui presentate;
- le analisi effettuate si basano sull'assunzione che le persone con DM non diagnosticato non debbano sostenere costi medici e costi indiretti in eccesso attribuiti al DM stesso. Il fatto che i pazienti diabetici presentino già complicazioni alla diagnosi suggerisce che i costi correlati al DM esistano anche prima di tale evento. Queste persone potrebbero essere meno inclini a ricercare attenzione medica, determinando un ritardo nel riconoscimento della malattia. Se, comunque, vi fossero costi medici DM-correlati anche in questi soggetti, pari al 10, 20 o 30% di quelli dei pazienti con DM diagnosticato, il costo totale nazionale diventerebbe più alto rispettivamente di 7, 13 o 20 miliardi di dollari rispetto a quanto suggeriscono le stime;
- le stime relative alla perdita di produttività escludono quella che si verifica nei membri della famiglia del paziente e sono comunque in difetto a causa di fattori associati alla disponibilità di informazioni complete riguardo ai pensionamenti anticipati, ai diminuiti ricavi per calo di produttività che non si traducono in mancato lavoro e all'accertamento delle disabilità conseguenti alla malattia, che si ripercuotono sull'attività lavorativa.

I risultati dello studio dimostrano che il peso del DM e delle sue complicazioni sull'individuo e sul sistema sanitario è significativo. Molti di questi costi sono evitabili mediante il miglioramento delle abitudini alimentari e dell'attività fisica, le iniziative di prevenzione volte a ridurre la prevalenza della malattia e le sue comorbidità e il progresso nella cura delle persone diabetiche per ritardare l'insorgenza di complicazioni.

Una migliore comprensione dei costi economici del DM e dei principali determinanti di tali costi contribuisce a informare e motivare le decisioni di politica sanitaria e a ridurre le risorse che la nazione deve spendere per questa malattia.

I dati citati, pur non essendo direttamente trasferibili alla realtà italiana, suonano come un campanello d'allarme, soprattutto in previsione dell'aumento esponenziale dell'incidenza del DM che si verificherà nei prossimi decenni. L'Osservatorio ARNO Diabete (*Analisi di dieci anni di prescrizioni. Rapporto 2007*. Vol. XI. CINECA-SISS – Sistemi Informativi e Servizi per la Sanità) riporta che in Ita-

lia ogni persona con DM costa mediamente al Servizio Sanitario Nazionale (SSN) 2.589 euro l'anno per i soli costi diretti della patologia. Da tale importo sono escluse le spese associate dalla fornitura di materiale per l'autocontrollo e per la somministrazione dell'insulina. Questo valore corrisponde al 54% in più di quanto il SSN spende per ogni persona senza DM di pari sesso, età e seguita dallo stesso medico di Medicina Generale.

Il costo totale è così ripartito: 32% per l'assistenza farmaceutica, 49% per i *Diagnosis-Related Groups* (DRG) derivanti dai ricoveri ospedalieri, 19% per l'assistenza ambulatoriale. Il solo costo dell'assistenza farmaceutica è dell'81% superiore nei soggetti con DM rispetto ai non diabetici, mentre quello dei ricoveri è del 43% superiore. La spesa per farmaci, al di fuori di quelli utilizzati per trattare l'iperglicemia, è superiore del 56% nei diabetici rispetto ai non diabetici (656 euro l'anno vs 454 euro), dal momento che le persone con DM risultano sia più frequentemente sia più intensamente trattate. I ricoveri ospedalieri costituiscono la prima fonte di spesa sanitaria nelle persone con DM e sono quasi tutti motivati dalla comparsa o dall'aggravamento di complicanze del DM.

Il pattern di utilizzo degli antinfiammatori non steroidei

Fosbøl EL, Gislason GH, Jacobsen S, et al.

The pattern of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) from 1997 to 2005: a nationwide study on 4.6 million people.

Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008 Mar 28.

[Epub ahead of print]

Contesto

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono stati oggetto di discussione in seguito alla pubblicazione di numerosi trial randomizzati e studi osservazionali che suggerivano un'associazione tra questi farmaci e un aumento del rischio cardiovascolare. Tuttavia non sono mai state condotte caratterizzazioni, su scala nazionale, degli utilizzatori di FANS atte a favorire l'identificazione di sottogruppi in cui è presente un rischio associato all'esposizione ai farmaci non necessario. Ciò è particolarmente importante se si considera che i trial clinici randomizzati spesso escludono le persone con un profilo di rischio cardiovascolare aumentato, pertanto sono soggetti a bias di selezione e forniscono un quadro non corretto del rischio nella popolazione non selezionata. Uno studio di farmacoutilizzazione può anche verificare se vengono normalmente impiegate le dosi di FANS definite dalla *evidence based medicine* e se vengono prescritti uno o più principi attivi allo stesso tempo, aumentando il rischio di effetti indesiderati e di interazioni farmacologiche.

Obiettivi

Obiettivo dello studio era la descrizione del profilo d'uso dei FANS nella popolazione danese.

Metodi

Tutti i cittadini della Danimarca di età > 10 anni al gennaio 1997 sono stati inclusi nello studio. È stato utilizzato il registro delle prescrizioni nazionali, per identificare tutte le prescrizioni di FANS effettuate fino al 2005. Mediante *record-linkage* individuale a registri nazionali, sono state acquisite informazioni riguardanti ospedalizzazioni, comorbidità, farmacoterapie concomitanti e fattori socioeconomici.

Risultati

La popolazione era costituita da 4.614.807 soggetti, di cui 2.663.706 (57,8%) avevano almeno una prescrizione di FANS dal 1997 al 2005 (Fig. 1). Ibuprofene e diclofenac erano i farmaci più frequentemente prescritti tra i FANS non selettivi, mentre rofecoxib e celecoxib erano i coxib (inibitori selettivi della ciclossigenasi-2) più usati. L'utilizzo era simile nelle diverse classi di età. Sesso femminile e invecchiamento erano associati a un uso aumentato di FANS.

I fattori che predicevano l'ampio uso di questi farmaci erano: la malattia reumatica (*odds ratio*, OR: 1,79; IC al 95%; 1,69-1,90); agenti antigottosi (allopurinolo) (OR 2,54; 2,44-2,64) e altri farmaci antidolorifici (OR 3,27; 3,23-3,31). I FANS erano più spesso prescritti per un preciso intervallo di trattamento e per brevi periodi (ran-

ge interquartile complessivo, IQR: 9-66 giorni). Alte dosi di FANS erano prescritte a una quota relativamente ampia della popolazione (dall'8,9% per etodolac al 19,5% per celecoxib) e 54.373 prescrizioni (2,0%) riguardavano la coprescrizione di almeno due FANS.

Conclusioni

I risultati descrivono un ampio utilizzo di FANS in Danimarca in tutte le classi di età. A ricevere prescrizioni di questi farmaci sono per lo più donne e persone di età avanzata; una quota decisamente cospicua di soggetti assume dosi elevate; tutte le molecole della classe, ma in particolare i coxib, sono impiegati da persone a maggior rischio di effetti collaterali, rischio supportato da età, presenza di comorbidità e farmacoterapia concomitante. Gli autori sottolineano che sarà necessario condurre ulteriori ricerche finalizzate alla valutazione, su scala nazionale, del rischio globale associato, anche in considerazione dell'evidenza che l'assunzione di FANS aumenta il rischio cardiovascolare.

Commento

Non è possibile estrapolare direttamente i risultati ottenuti in Danimarca alla realtà italiana, dove finora non sono stati condotti studi di farmacoutilizzazione su scala nazionale. Sono tuttavia descritte in letteratura situazio-

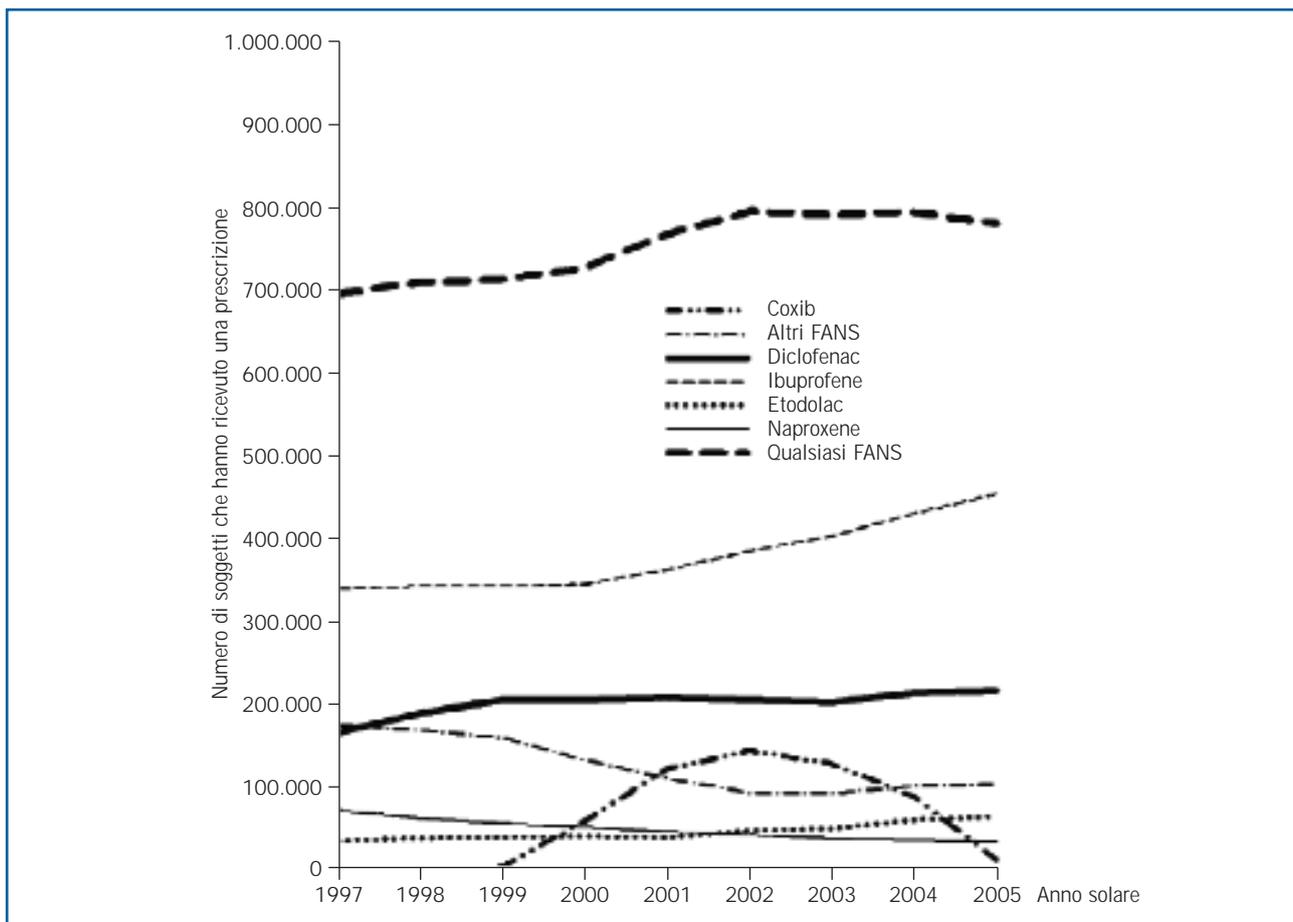


Figura 1 Andamento temporale delle prescrizioni di farmaci antinfiammatori non steroidei

ni locali (si vedano gli articoli di Alacqua *et al.* e Motola *et al.* riportati di seguito) che evidenziano un pattern d'uso dei FANS non sempre appropriato e una conoscenza limitata delle caratteristiche farmacocinetiche, delle proprietà farmacologiche e del profilo di sicurezza di questi farmaci da parte della classe medica.

Molti FANS sono inoltre disponibili come farmaci da banco (*Over the Counter*, OTC) e il loro impiego sfugge completamente a questo tipo di indagini osservative. Una survey condotta negli Stati Uniti, dove tutte le prescrizioni sono registrate dai sistemi assicurativi, ha dimostrato che oltre l'80% degli adulti assume almeno un OTC la settimana e che il 25% ne assume almeno 5. Il ricorso di analgesici OTC in forma cronica è abbastanza diffuso negli anziani. Inoltre, circa il 50% degli americani adulti, classificati ad alto rischio cardiovascolare, assume acido acetilsalicilico (ASA) a basse dosi a scopo profilattico. Molti pazienti non sono consci del potenziale rischio (eventi avversi e interazioni) a cui vanno incontro in seguito a un uso inappropriato dei FANS. Dovrebbero quindi ricevere dal proprio medico o dal farmacista informazioni adeguate per un loro utilizzo sicuro e appropriato.

La realtà italiana

Obiettivo di questo studio era confrontare il trend di utilizzo dei FANS e di altri analgesici per l'osteoartrite (OA) prima e dopo il ritiro di rofecoxib nella Medicina Generale italiana.

Sono stati reclutati 97 medici di Medicina Generale attraverso il database della ASL Caserta 1. Sono quindi state calcolate la prevalenza (Fig. 2) e l'incidenza d'uso di ciascun farmaco in studio nell'ambito di un anno prima (periodo I) e un anno dopo (periodo II) il ritiro del rofecoxib. La prevalenza a un anno dell'impiego di FANS non selettivi e preferenziali non si è modificata sensibilmente dopo il ritiro, mentre l'utilizzo dei coxib è crollato dal 4,4% (IC al 95%: 4,2-4,5%) nel periodo I all'1,6% nel periodo II. Gli oppioidi deboli venivano usati per lo 0,4% (0,3-

0,5%) nel periodo II, dopo l'introduzione del rimborso nel dicembre 2004.

Anche l'incidenza a un anno dei coxib è diminuita dal 31,3‰ (30,2-32,4‰) nel periodo I all'8,7‰ (8,1-9,2‰) nel periodo II. La scomparsa dal mercato dei rofecoxib era associata alla sostituzione di tale farmaco con molecole di nuova commercializzazione, quali dexibuprofen e aceclofenac, e al decremento della prescrizione di nimesulide. Questi risultati mettono in luce una carenza di conoscenze da parte dei medici prescrittori riguardo alla gestione del dolore correlato a OA e dovrebbero, quindi, stimolare le autorità sanitarie a pianificare strategie educative in tale ambito.

Alacqua M, Trifirò G, Cavagna L, et al.
Prescribing pattern of drugs in the treatment of osteoarthritis in Italian general practice: the effect of rofecoxib withdrawal.
 Arthritis Rheum 2008;59(4):568-74.

Contesto I FANS sono tra i farmaci più usati nei Paesi sviluppati. Le principali reazioni avverse a loro carico coinvolgono il tratto gastrointestinale superiore e possono essere pericolose per la vita. Una conoscenza dettagliata del profilo d'impiego dei FANS potrebbe aiutare i medici a consigliarne un uso appropriato e sicuro.

Obiettivi Valutare la prevalenza e il pattern d'impiego dei FANS nella popolazione generale e definire le principali caratteristiche degli utilizzatori di questi farmaci.

Metodi Tra marzo e settembre 2002 è stato somministrato un questionario a un campione randomizzato (N = 3.250), stratificato per sesso ed età e rappresentativo della popolazione italiana adulta. Il questionario era suddiviso in tre parti riguardanti: informazioni sociodemografiche, sintomi/malattie, farmaci assunti nel corso della settimana precedente e indicazioni corrispondenti. È stata effettuata un'analisi statistica di regressione logistica.

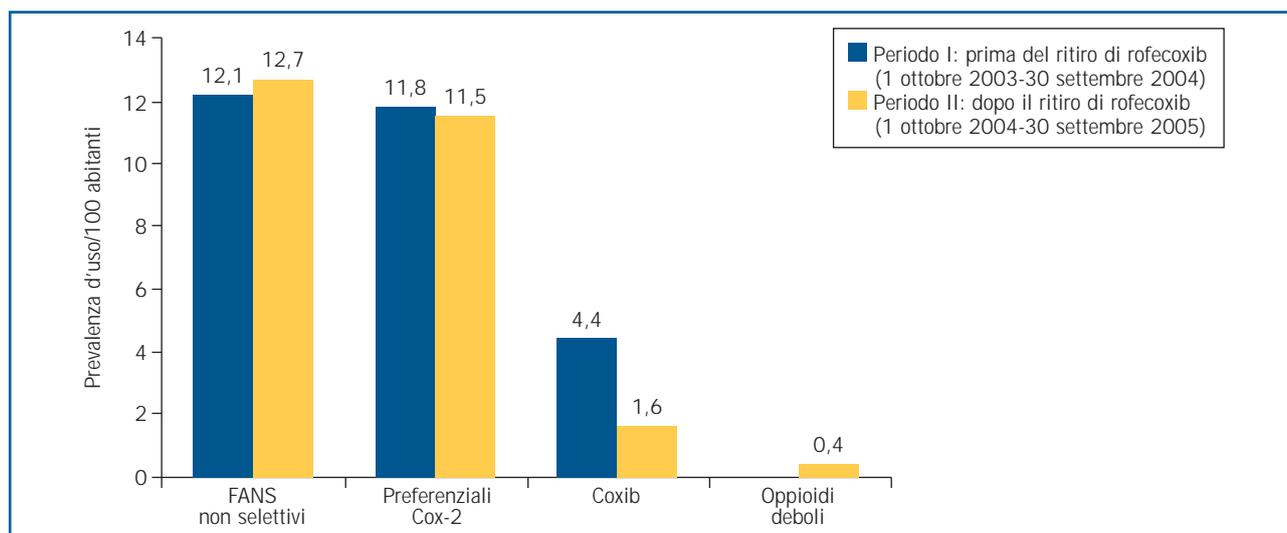


Figura 2 Prevalenza d'uso per 100 abitanti di differenti tipi di farmaci esaminati, stratificati per il periodo di studio

Risultati Dei 2.738 soggetti che hanno compilato il questionario, il 65% aveva assunto almeno un farmaco nella settimana precedente e, tra questi, il 35% aveva usato un FANS (N = 633) (Tab. 2). Tra gli utilizzatori, il 20% aveva un'età pari a circa 65 anni e il 18% li assumeva cronicamente (assunzione giornaliera o frequente per più di 6 mesi). L'uso di FANS era significativamente superiore nelle donne, sia in cronico sia totale, e aumentava con l'età. Tra i FANS, nimesulide era il composto più impiegato (35%), seguito da ASA (14%) e ibuprofene (11%) (Tab. 3). Le principali motivazioni erano: mal di testa (25%), dolore osteoarticolare (19%), dolore non specificato (15%) e OA (9%). Più del 50% di tutti i FANS veniva prescritto dal medico (generalista, specialista, ospedaliero), mentre nel 44% circa dei casi era autoprescritto o acquistato su consiglio del farmacista, di parenti/amici ecc.

Conclusioni Questo studio conferma che i FANS sono ampiamente utilizzati in Italia e che, nella maggioranza dei casi, l'uso è in accordo con le indicazioni approvate. Tuttavia, il vasto, e spesso cronico, impiego da parte degli anziani, così come l'alta frequenza di autotrattamento, richiedono un livello più alto di attenzione da parte di tutti i medici.

Motola D, Vaccheri A, Silvani MC, et al.
Pattern of NSAID use in the Italian general population: a questionnaire-based survey.
 Eur J Clin Pharmacol 2004;60(10):731-8.

Compliance e persistenza alla terapia per l'osteoporosi

Silverman SL, Gold DT.
Compliance and persistence with osteoporosis therapies.
 Curr Rheumatol Rep 2008;10(2):118-22.

Introduzione

Nelle malattie croniche, come l'osteoporosi, la scarsa compliance alla terapia è frequente. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha recentemente sottolineato l'entità del problema: nei pazienti trattati si osserva mediamente il 50% di aderenza e persistenza [1]. Il fenomeno è condizionato dal fatto che la malattia, prima dell'occorrenza di una frattura, è asintomatica; come conseguenze, si osservano un maggiore utilizzo dei servizi sanitari, complicanze cliniche e innalzamento dei costi.

Tabella 2 Prevalenza dell'uso di FANS nella settimana precedente la somministrazione del questionario per sesso ed età (tra parentesi: intervallo di confidenza al 95%)

Età (anni)	Uomini			Donne			Uomini e donne		
	N.	Tutti gli utilizzatori (%)	Utilizzatori cronici (%)	N.	Tutti gli utilizzatori (%)	Utilizzatori cronici (%)	N.	Tutti gli utilizzatori (%)	Utilizzatori cronici (%)
18-34	409	19,1 (15,3-23,2)	1,5 (0,5-3,1)	351	28,8 (24,1-33,8)	2,8 (1,3-5,1)	760	23,6 (20,5-26,7)	2,1 (1,2-3,3)
35-49	366	21,3 (17,2-25,8)	4,6 (2,7-7,3)	384	29,7 (2,1-34,5)	5,5 (3,4-8,2)	750	25,6 (22,5-28,8)	5,1 (3,6-6,8)
50-64	273	20,5 (15,8-25,8)	4,8 (2,5-8,0)	333	24,6 (20,0-29,6)	4,2 (2,3-6,9)	606	22,8 (19,4-26,3)	4,5 (2,9-6,4)
≥ 65	263	15,2 (11,1-20,1)	3,0 (1,3-5,9)	359	23,4 (19,1-28,1)	7,0 (4,5-10,1)	622	19,9 (16,8-23,2)	5,3 (3,6-7,3)
Totale	1.311	19,2 (17,0-21,4)	3,4 (2,4-4,4)	1.427	26,7 (24,4-29,1)	4,9 (3,8-6,1)	2.738	23,1 (21,5-24,7)	4,2 (3,4-5,0)

Tabella 3 Elenco dei FANS usati nello studio

Codice ATC	Principio attivo	Uso complessivo			Uso cronico		
		Ordine	N.	(%)	Ordine	N.	(%)
M01AX17	Nimesulide	1	266	35,1	1	43	29,3
N02BA01	Acido acetilsalicilico	2	107	14,1	2	20	13,6
M01AE01	Ibuprofene	3	86	11,4	3	19	12,9
M01AB05	Diclofenac	4	47	6,2	5	10	6,8
M01AE03	Ketoprofene	5	45	5,9	8	6	4,1
N02BB02	Metamizolo	6	43	5,7	4	11	7,5
M01AE02	Naproxene	7	37	4,9	9	5	3,4
M01AC01	Piroxicam	8	23	3,0	6	8	5,4
M01AH01	Celecoxib	9	21	2,8	7	6	4,1
M01AH02	Rofecoxib	10	17	2,2	10	3	2,0
M01AB15	Ketorolac	11	10	1,3	16	1	0,7
M01AC06	Meloxicam	12	7	0,9	14	2	1,4
M01AE09	Flurbiprofene	13	6	0,8	15	1	0,7
M01AX22	Morniflumato	14	6	0,8	18	1	0,7
M01AB01	Indometacina	15	6	0,8	22	1	0,7
M01AE17	Dexketoprofene	16	4	0,5	17	1	0,7
M01AX05	Glucosamina	17	4	0,5	13	2	1,4
M01AB	Amtolmetina guacile	18	3	0,4	-	-	-
M01AE53	Ketoprofene + sucralfato	19	3	0,4	-	-	-
M01AB55	Diclofenac + misoprostolo	20	3	0,4	11	2	1,4
	Altri		13	1,7		5	3,4

Definizioni

Questa review utilizza le definizioni dell'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) per la persistenza e la compliance [2]. La persistenza è definita come "il tempo dall'inizio della terapia alla sua interruzione", cioè la durata del trattamento senza intervalli inaccettabili tra prescrizioni successive (gli studi non concordano sulla durata massima di un intervallo ammissibile). La compliance (termine preferito ad "aderenza"), definita come "la misura di quanto il paziente agisce rispettando l'intervallo tra le prescrizioni e la posologia", è ottenuta calcolando il "rapporto di possesso del medicinale" (*Medication Possession Ratio*, MPR), cioè il rapporto tra i giorni coperti dal farmaco acquistato e la durata del periodo di osservazione.

Terapia settimanale e giornaliera con bifosfonati

Attualmente i bifosfonati costituiscono la classe d'elezione per il trattamento dell'osteoporosi in menopausa, con efficacia dimostrata nel prevenire le fratture vertebrali, non vertebrali e d'anca. La Food and Drug Administration ha approvato quattro bifosfonati: alendronato, ibandronato, risendronato e acido zoledronico.

I bifosfonati orali sono disponibili a dosaggi giornalieri (alendronato e risendronato), settimanali (alendronato e risendronato) o mensili (ibandronato 1 volta al mese o risendronato 2 giorni consecutivi al mese); inoltre esiste la possibilità della somministrazione endovenosa.

In un'analisi condotta su sei database retrospettivi [3-8], il MPR medio era notevolmente più alto per la terapia settimanale (0,58-0,76) vs quella giornaliera (0,46-0,64). Le pazienti che assumevano bifosfonati una volta alla settimana mostravano una migliore persistenza (durata della persistenza: 194-569 giorni; persistenti: 35,7-69,7%) rispetto all'assunzione quotidiana (durata della persistenza: 134-208 giorni; persistenti: 26,1-55,7%). Tutti gli studi che avevano esaminato il problema hanno portato alle stesse conclusioni.

Persistenza alla terapia con bifosfonati: settimanale vs mensile

Silverman *et al.* [9] hanno valutato la persistenza in terapia in pazienti che ricevevano ibandronato 1 volta al mese o bifosfonati 1 volta la settimana, utilizzando i dati relativi a un periodo di 12 mesi di due ampi database amministrativi. Le donne alle quali veniva prescritta la terapia mensile con ibandronato erano più persistenti di quelle che assumevano settimanalmente i bifosfonati; a 12 mesi, la persistenza era del 36% per la terapia mensile in entrambi i database e del 25-27% per la terapia settimanale.

Lo studio PERSIST (*Persistence Study of Ibandronate versus Alendronate*) [10] ha confrontato la persistenza nel trattamento mensile con ibandronato e in quello, corredato da un programma di supporto, con alendronato ogni 7 giorni. I ricercatori hanno osservato una differenza del 47% nella proporzione di pazienti persistenti a ibandronato rispetto ad alendronato.

Studi recenti non hanno tuttavia evidenziato miglioramenti della persistenza nel caso di terapie mensili. Gold *et al.* [11] hanno osservato una persistenza significativamente più alta in uomini trattati con risendronato settimanalmente vs pazienti in terapia mensile con ibandronato (144 vs 100 giorni; $p < 0,0001$) in 6 mesi. Weiss *et al.* [12] hanno analizzato retrospettivamente 12 mesi di prescrizioni a 165.000 donne di almeno 50 anni di età e nuove utilizzatrici della terapia: la persistenza era migliore con alendronato settimanale (116 giorni) e risendronato (113 giorni) che con ibandronato mensile (98 giorni) ($p < 0,0001$).

Limiti dei database

Le informazioni ricavate dai database dei pazienti presentano numerosi vantaggi, ma anche alcuni inevitabili limiti [13-15]. I dati sono ottenuti in un ambito clinico non controllato, rappresentativo del contesto reale, ma molto lontano da quello dei trial clinici. A seconda dell'atteggiamento del medico nei confronti dei diversi farmaci, i pazienti possono essere indirizzati verso certe terapie e ciò può tradursi in tassi di discontinuità notevolmente diversi [15]. Poiché i dati sono raccolti principalmente a scopo amministrativo, nella registrazione di alcune informazioni vi possono essere errori che portano a sovrastimare o a sottostimare persistenza e compliance. Inoltre, i dati non tengono conto dei campioni gratuiti di medicinali che vengono dispensati dal medico in ambulatorio e che possono influire sui tempi di rinnovo delle prescrizioni. I soggetti che cambiano medico, piano terapeutico o farmaco potrebbero risultare non persistenti. Inoltre, i pazienti colpiti da fratture possono ricevere i farmaci in ospedale o in strutture di riabilitazione [14]. Tuttavia, sono poche le alternative a questi database quando una ricerca richiede l'analisi di dati longitudinali di un ampio campione per uno specifico periodo di tempo.

Conseguenze di compliance e persistenza inadeguate

La scarsa persistenza alla terapia con bifosfonati comporta una minore riduzione nel turnover osseo e un limitato miglioramento della densità minerale ossea [16,17]. Siris *et al.* [18] hanno osservato che donne complianti oltre il 50% mostravano solo una minima riduzione delle fratture, mentre quelle con compliance di almeno l'80% avevano una riduzione significativa. Caro *et al.* [19] hanno rilevato che donne complianti alla terapia antiosteoporosi mostravano una diminuzione significativa del tasso di fratture (16%) confrontate con soggetti non complianti. Weycker *et al.* [20] hanno associato una compliance di almeno il 90% a una riduzione significativa del tasso di fratture (OR: 0,70; IC al 95%: 0,52-0,93) rispetto a una compliance inferiore al 30%.

Nel lungo termine, la scarsa compliance si associa a un aumento dei costi sanitari, poiché gli eventi avversi come le fratture diventano più probabili [21,22]. McCombs *et al.* [23] hanno mostrato che la riduzione dei tassi di fratture comporta una minore necessità di servizi medici,

ospedalieri ed *extraospedalieri*, quindi una spesa sanitaria inferiore. Gold *et al.* [24] hanno osservato, inoltre, come la scarsa persistenza in terapia determini un aumento del 26% del rischio di fratture.

Ragioni di compliance e persistenza inadeguate

La comprensione dei motivi che condizionano l'atteggiamento del paziente nei confronti della patologia è a oggi superficiale e incompleta. Alcuni fattori che riducono la compliance sono gli alti costi del medicinale, i regimi posologici complessi, il timore degli effetti collaterali, la preoccupazione per le interazioni tra farmaci, l'insufficiente conoscenza della patologia, l'utilizzo contemporaneo di numerosi farmaci e la scarsa comunicazione tra il paziente e il responsabile della dispensazione dei medicinali [25]. Inoltre, alcuni pazienti dimenticano frequentemente di assumere il farmaco.

Qualunque sia la ragione, compliance e persistenza molto basse sono motivo di preoccupazione. Parallelamente all'invecchiamento della popolazione, aumenta il numero dei soggetti con osteoporosi, rendendo sempre più importante la compliance alla terapia allo scopo di ridurre il rischio di fratture.

Evidenze da altre patologie reumatiche

Compliance e persistenza scarse costituiscono un problema in tutte le malattie reumatiche [26,27]. Studi riguardanti l'osteoartrite hanno identificato radicali differenze nell'assunzione delle terapie analgesiche e antinfiammatorie [27]. Nived *et al.* [28] hanno evidenziato che il grado di istruzione è uno dei migliori predittori della compliance alla terapia. In uno studio su artrite reumatoide, polimialgia e gotta, De Klerk *et al.* [26] hanno osservato che classe terapeutica, frequenza di assunzione, sesso, sistema di rimborso e condizione di salute spiegavano il 67% della variazione nella compliance.

Metodi per migliorare compliance e persistenza

I medici devono far comprendere al paziente l'importanza di compliance e persistenza. I programmi di educazione, associati a sistemi di promemoria (e-mail, telefonate ecc.), favoriti dalla collaborazione tra professionisti sanitari, possono produrre un impatto positivo sul comportamento del paziente. Per esempio, uno studio ha mostrato che il monitoraggio dei pazienti da parte di personale infermieristico aumentava la compliance al raloxifene del 57% [29]. In database amministrativi, alcune evidenze suggeriscono che prescrizioni con copertura più prolungata (per esempio 90 giorni vs 30 giorni) possono migliorare la persistenza.

Secondo quanto suggerito da Lewiecki [30], i medici devono intraprendere quattro azioni per incrementare compliance e persistenza:

- essere ascoltatori più attenti;
- comunicare in modo chiaro ed esauriente;
- prendere decisioni in accordo con il paziente;
- garantire un supporto seguendo la risposta alla terapia e affrontando con l'assistito il timore di effetti collaterali.

Alcuni pazienti possono non essere consapevoli della malattia: assumono calcio, praticano regolare esercizio fisico e non hanno sintomi. Inoltre, sono ignari dei rischi connessi con l'osteoporosi e della necessità di un trattamento. In alcuni casi, anche se convinti della diagnosi, non ritengono indispensabile la terapia farmacologica o temono eventuali effetti collaterali.

In aggiunta, possono presentarsi altre barriere rilevanti, come i costi o i cambiamenti nello stile di vita richiesti in concomitanza con la terapia.

È essenziale personalizzare lo schema posologico in base alle necessità del paziente. Chi preferisce una routine regolare può utilizzare farmaci con assunzione giornaliera o settimanale, mentre chi ha difficoltà nel ricordare di assumere il farmaco può essere agevolato dalle specialità a somministrazione mensile.

Conclusioni

Indipendentemente dal tipo di terapia, compliance e persistenza al trattamento dell'osteoporosi sono scarse; migliorano, anche se a livelli non ancora ottimali, nei pazienti che assumono bifosfonati settimanalmente. Tuttavia, se si aspira a ottenere maggiori risultati nel trattamento della patologia, occorre mettere in atto strategie che riescano a incrementare ulteriormente compliance e persistenza.

Nota

In Italia la terapia preventiva dell'osteoporosi è a carico del SSN per le condizioni di rischio previste dalla Nota 79 AIFA. I principi attivi in nota sono: tra i bifosfonati, l'acido alendronico, l'acido risedronico, l'acido ibandronico, l'acido alendronico + vitamina D3; tra gli altri principi attivi, il raloxifene, il ranelato di stronzio, il teriparatide, l'ormone paratiroideo.

Bibliografia

- [1] World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. http://www.emro.who.int/ncd/Publications/adherence_report.pdf (accessed February 8, 2008).
- [2] Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008;11(1):44-7.
- [3] Recker RR, Gallagher R, MacCosbe PE. Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. *Mayo Clin Proc* 2005;80(7):856-61.
- [4] Sunycz J, Gallagher R, MacCosbe P. Persistence with medication in women taking daily versus weekly bisphosphonates for osteoporosis. *Female Patient* 2006;31:21-8.
- [5] Ettinger MP, Gallagher R, MacCosbe PE. Medication persistence with weekly versus daily doses of orally administered bisphosphonates. *Endocr Pract* 2006;12(5):522-8.
- [6] Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21(9):1453-60.
- [7] Brankin E, Walker M, Lynch N, Aspray T, Lis Y, Cowell W. The impact of dosing frequency on compliance and persis-

- tence with bisphosphonates among postmenopausal women in the UK: evidence from three databases. *Curr Med Res Opin* 2006;22(7):1249-56.
- [8] Cramer JA, Lynch NO, Gaudin AF, Walker M, Cowell W. The effect of dosing frequency on compliance and persistence with bisphosphonate therapy in postmenopausal women: a comparison of studies in the United States, the United Kingdom, and France. *Clin Ther* 2006;28(10):1686-94.
- [9] Silverman SL, Cramer JA, Sunyecz JA, et al. Women are more persistent with monthly bisphosphonate therapy compared to weekly bisphosphonates: 12-month results from two retrospective databases (Abst W366). Presented at the 29th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Honolulu, HI; September 16-20, 2007.
- [10] Cooper A, Drake J, Brankin E; the PERSIST Investigators. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract* 2006;60(8):896-905.
- [11] Gold DT, Safi W, Trinh H. Patient preference and adherence: comparative US studies between two bisphosphonates, weekly risedronate and monthly ibandronate. *Curr Med Res Opin* 2006;22(12):2383-91.
- [12] Weiss TW, Henderson SC, McHorney CA, Cramer JA. Persistence across weekly and monthly bisphosphonates: analysis of US retail pharmacy prescription refills. *Curr Med Res Opin* 2007;23(9):2193-203.
- [13] Cramer JA, Silverman SL, Gold DT. Methodological considerations in using claims databases to evaluate persistence with bisphosphonates for osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2007;23(10):2369-77.
- [14] Curtis JR, Westfall A, Cheng H, et al. Longitudinal patterns of adherence with bisphosphonates. Presented at the 29th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Honolulu, HI; September 16-20, 2007.
- [15] Curtis JR, Westfall AO, Allison JJ, Freeman A, Saag KG. Channeling and adherence with alendronate and risedronate among chronic glucocorticoid users. *Osteoporos Int* 2006;17(8):1268-74.
- [16] Yood RA, Emani S, Reed JI, Lewis BE, Charpentier M, Lydick E. Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14(12):965-8.
- [17] Silverman SL, Gold DT, Cramer JA. Reduced fracture rates observed only in patients with proper persistence and compliance with bisphosphonate therapies. *South Med J* 2007;100(12):1214-8.
- [18] Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81(8):1013-22.
- [19] Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 2004;15(12):1003-8.
- [20] Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Oster G. Compliance with osteoporosis drug therapy and risk of fracture. *Osteoporos Int* 2007;18(3):271-7.
- [21] Kamatari M, Koto S, Ozawa N, et al. Factors affecting long-term compliance of osteoporotic patients with bisphosphonate treatment and QOL assessment in actual practice: alendronate and risedronate. *J Bone Miner Metab* 2007;25(5):302-9.
- [22] Badamgarav E, Fitzpatrick LA. A new look at osteoporosis outcomes: the influence of treatment, compliance, persistence, and adherence. *Mayo Clin Proc* 2006;81(8):1009-12.
- [23] McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 2004;48(3):271-87.
- [24] Gold DT, Martin BC, Frytak JR, Amonkar MM, Cosman F. A claims database analysis of persistence with alendronate therapy and fracture risk in post-menopausal women with osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2007;23(3):585-94.
- [25] Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2007;18(8):1023-31.
- [26] de Klerk E, van der Heijde D, Landewé R, van der Tempel H, Urquhart J, van der Linden S. Patient compliance in rheumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica, and gout. *J Rheumatol* 2003;30(1):44-54.
- [27] Dominick KL, Golightly YM, Bosworth HB. Racial differences in analgesic/anti-inflammatory medication adherence among patients with osteoarthritis. *Ethn Dis* 2005;15(1):116-22.
- [28] Nived O, Andersson M, Lindgren M, et al. Adherence with advice and prescriptions in SLE is mostly good, but better follow up is needed: a study with a questionnaire. *Lupus* 2007;16(9):701-6.
- [29] Eastell R. Management of bone health in postmenopausal women. *Horm Res* 2005;64(Suppl 2):76-80.
- [30] Lewiecki EM. Medications don't work if patients don't take them. *South Med J* 2007;100(12):1190-1.