



Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

Rivista quadrimestrale del Centro Interuniversitario
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva

Volume 2 • Numero 1 • Giugno 2009

RASSEGNE

**Aderenza e persistenza alla terapia con statine:
analisi di farmacoutilizzazione a partire dai database
amministrativi di cinque ASL italiane**

**Il ruolo dei Centri di Riferimento Regionale
per la farmacovigilanza: l'esperienza della Campania**

**L'utilizzo dei database amministrativi
per la ricerca di base e la programmazione sanitaria:
l'esperienza dell'ASL Salerno 2**

Periodico quadrimestrale
Reg. Trib. N. 506
del 15.09.2008
ISSN 1974-4633



Editore
Elsevier Srl
Via Paleocapa, 7
20121 Milano (MI)

Direttore responsabile
Wubbo Tempel

Coordinamento editoriale
Gloriana Granata, Daniela Vidotto

Redazione
Daniela Maccione, Context snc

Grafica e impaginazione
Context snc, Milano

Stampa
Arti Grafiche Nidasio, Assago (MI)
Giugno 2009

**Iniziativa resa possibile grazie
a un contributo educazionale di**



**Edizione riservata per i Sigg. Medici.
Fuori commercio**

© 2009, Elsevier Srl
Tutti i diritti riservati.

È vietato riprodurre, archiviare in un sistema di riproduzione o trasmettere sotto qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, per fotocopia, registrazione o altro, qualsiasi parte di questa pubblicazione senza autorizzazione scritta dell'Editore. L'Editore non si assume alcuna responsabilità per qualsiasi lesione e/o danno a persona o beni in quanto responsabilità di prodotto, negligenza o altrimenti, oppure a operazione di qualsiasi metodo, prodotto, istruzione o idea contenuti nel materiale di cui trattasi. A causa del rapido progresso nella scienza medica, l'Editore raccomanda la verifica indipendente delle diagnosi e del dosaggio dei medicinali.

Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

Rivista quadrimestrale del Centro Interuniversitario
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva

Volume 2 • Numero 1 • Giugno 2009

Sommario

- ▶ **EDITORIALE**
Alberico L. Catapano 3

- ▶ **RASSEGNE**
 - Aderenza e persistenza alla terapia con statine: analisi di farmacoutilizzazione a partire dai database amministrativi di cinque ASL italiane**
Laura Santoni, Giovanni Dall'Asta, Aldo Spampinato, Edo Bottacchi, Giovanni Corso, Vincenzo Moschetta, Eduardo Bossone, Vincenzo Raiola, Mariarosaria Cillo, Antonio Orsini, Domenica Ruffini, Guido Didoni 5

 - Il ruolo dei Centri di Riferimento Regionale per la farmacovigilanza: l'esperienza della Campania**
Annalisa Capuano, Mariapina Gallo, Concetta Rafaniello, Margherita De Florio, Francesco Fiorentino, Francesco Rossi 17

 - L'utilizzo dei database amministrativi per la ricerca di base e la programmazione sanitaria: l'esperienza dell'ASL Salerno 2**
Enrica Menditto, Anna Citarella, Simona Cammarota, Carla Sabatella, Salvatore Riegler 24

- ▶ **SELEZIONE DALLA LETTERATURA**
 - ▶ **Ictus: differenze negli esiti e nelle cure tra uomini e donne**
 - ▶ **Pattern di utilizzo degli inibitori della pompa protonica negli adulti e negli anziani: costo-efficacia e sicurezza**
 - ▶ **Prevenzione cardiovascolare: a confronto i dati delle tre survey EUROASPIRE in otto Stati europei**
Elena Tragni 30

Editor in Chief

Alberico L. CATAPANO

Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

Board editoriale

Ettore AMBROSIONI

Dipartimento di Medicina Clinica e Biotecnologia Applicata,
Università degli Studi di Bologna

Claudio BORGHI

Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento
e Malattie Nefrologiche, Bologna

Achille CAPUTI

Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia,
Università degli Studi di Messina

Michele CARRUBA

Direttore Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia
e Tossicologia Medica, Facoltà di Medicina e Chirurgia,
Università degli Studi di Milano

Renato FELLIN

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università degli Studi di Ferrara

Andrea MEZZETTI

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento,
Università degli Studi "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara

Ettore NOVELLINO

Direttore Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia
e Farmacoutilizzazione, Università degli Studi "Federico II" di Napoli

Francesco ROSSI

Facoltà di Medicina e Chirurgia, Sezione Farmacologia
"L. Donatelli", Seconda Università degli Studi di Napoli

Mauro VENEGONI

AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

Cari colleghi,

Questo numero del Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione affronta essenzialmente due problemi, entrambi di grande rilevanza sia per la clinica sia per la governance della spesa pubblica.

I colleghi di svariate ASL ci parlano della persistenza in terapia con statine con risultati che francamente meritano una riflessione: si sapeva che l'aderenza e la persistenza alla terapia cronica mostrano defaillances, tuttavia non si pensava potessero giungere a simili livelli (30% a 1 anno e 20% a 2 anni). Questi dati devono far riflettere: la spesa per coloro i quali, per motivi non legati agli effetti avversi, non continuano in una terapia che per definizione dovrebbe essere cronica e che, di conseguenza, rinunciano ai suoi benefici non può essere sostenuta dalla comunità. Risorse limitate chiamano a una corresponsabilizzazione del medico e del paziente. L'utilizzo adeguato dei database, specie se legati a quelli della Medicina Generale, certamente permetterà di migliorare l'appropriatezza della terapia.

Dal secondo articolo, relativo all'esperienza di farmacovigilanza nella regione Campania, scaturisce una chiara indicazione: se si affida la gestione di tale processo a un gruppo organizzato in grado di offrire una serie di servizi al passo con una farmacovigilanza moderna, allora questa branca della farmacologia, negletta dai più, può svilupparsi e permettere un serio controllo, assieme ad altre procedure, della sicurezza nell'uso clinico-pratico dei farmaci. Tutte le esperienze che hanno fornito un'informazione di ritorno al medico segnalatore hanno documentato un marcato aumento delle segnalazioni stesse. Se queste procedure fossero seguite in tutta la nostra Nazione, potremmo facilmente raggiungere gli standard proposti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Ce la possiamo fare!

Alberico L. Catapano

Aderenza e persistenza alla terapia con statine: analisi di farmacoutilizzazione a partire dai database amministrativi di cinque ASL italiane

Laura Santoni¹ *, Giovanni Dall'Asta¹, Aldo Spampinato¹, Edo Bottacchi², Giovanni Corso², Vincenzo Moschetta³, Eduardo Bossone⁴, Vincenzo Raiola⁴, Mariarosaria Cillo⁵, Antonio Orsini⁶, Domenica Ruffini⁶, Guido Didoni¹

¹ Outcomes Research Unit, Pfizer Italia

² AUSL Valle D'Aosta, Ospedale Regionale

³ ASL Bari

⁴ Ex ASL Salerno 1 confluita in ASL Salerno

⁵ Ex ASL Salerno 3 confluita in ASL Salerno

⁶ ASL Teramo

PAROLE CHIAVE

Statine

Aderenza alla terapia

Persistenza alla terapia

Predittori di aderenza al trattamento

Sommario

PREMESSE I database amministrativi possono essere impiegati per monitorare l'utilizzo dei farmaci nella pratica reale. I risultati che ne derivano sono rappresentativi di realtà territoriali circoscritte, ma l'applicazione di uno stesso modello in più realtà locali può rendere i risultati rappresentativi della realtà nazionale.

SCOPO DELLO STUDIO Descrivere i pattern prescrittivi delle statine nei soggetti in prevenzione primaria o secondaria, nell'ottica di quantificare aderenza e persistenza al trattamento e produrre dati utili agli amministratori per effettuare una più consapevole programmazione sanitaria.

MATERIALI E METODI Sono stati condotti cinque diversi studi di farmacoutilizzazione in cinque ASL del territorio italiano applicando la medesima metodologia e il medesimo modello di analisi statistica. Sono stati selezionati dal Farmaceutico Territoriale e dalla Nosologica Ospedaliera i soggetti con almeno una prescrizione di statine nel periodo in studio o con almeno un ricovero per causa cerebro-cardiovascolare. Come chiave primaria per il record linkage è stato utilizzato il codice fiscale, successivamente sostituito con un codice progressivo per garantire il rispetto della privacy del paziente in fase di analisi. I soggetti sono stati classificati in prevenzione primaria o secondaria (assenza o presenza di un evento cerebro-cardiovascolare e/o di almeno due prescrizioni di farmaci antidiabetici) e stratificati in utilizzatori occasionali e non occasionali, a seconda che tra la prima e l'ultima prescrizione intercorresse un periodo di tempo ≤ 28 giorni o > 28 giorni. La compressa è stata assunta come unità di trattamento. Sono stati individuati i seguenti indicatori: aderenza, quantificata come Medication Possession Ratio (MPR), rapporto tra le compresse dispensate durante il follow-up e la durata del follow-up; persistenza, stimata applicando il metodo delle Life Table e di Kaplan-Meier. È stato costruito un modello di regressione lineare multipla per descrivere i predittori di aderenza al trattamento.

RISULTATI Le caratteristiche demografiche dei campioni in studio risultano sostanzialmente sovrapponibili da ASL ad ASL. Gli utilizzatori occasionali variano dal 24% al 75% e il peso percentuale è maggiore nelle classi più giovani, nelle femmine e nella prevenzione primaria. Il valore di MPR varia dal 39% al 59% rispetto al valore ideale e appare migliore nei maschi e in prevenzione secondaria. Dopo 6 mesi dall'inizio del trattamento la probabilità di interrompere la terapia varia dal 50% al 70% e presenta un andamento migliore nei maschi e in prevenzione secondaria. Sesso, età, tipo di prevenzione cardiovascolare, durata del follow-up e monoterapia sono fra i maggiori predittori di aderenza al trattamento.

CONCLUSIONI I livelli di aderenza e di persistenza alla terapia con statine sono lontani dai valori ottimali, con conseguente mancata massimizzazione dell'efficacia terapeutica e dell'investimento sanitario.

* Corrispondenza:

Laura Santoni, Regional Outcome Research Unit, Health Economics Department
Pfizer Italia, via Valbondione 113, 00188 Roma, e-mail: laura.santoni@pfizer.com

Introduzione

La prevalenza delle malattie croniche (quali per esempio asma, diabete, patologie cardiovascolari e cerebrovascolari) è particolarmente elevata nel mondo occidentale, dove l'età media risulta progressivamente crescente. Ne conseguono un rilevante impatto sulla spesa per l'assistenza sanitaria e importanti costi indiretti per i pazienti e la società. Nonostante siano disponibili farmaci in grado di ridurre significativamente i fattori di rischio per tali patologie e per le loro complicanze, l'insufficiente aderenza al trattamento, che un report dell'Organizzazione Mondiale della Sanità [1] stima attorno al 50%, compromette il raggiungimento degli obiettivi terapeutici, sia in termini di esiti intermedi (come glicemia, pressione arteriosa, colesterolemia), sia in termini di esiti finali (quali eventi clinici, sopravvivenza e qualità di vita).

Dati italiani [2] indicano che di tutti i pazienti che hanno iniziato un trattamento con farmaci ipolipemizzanti, circa il 42% ha proseguito la terapia per almeno 3 anni e soltanto il 9% circa ricevendo una quantità di farmaco compatibile con il trattamento quotidiano (almeno 300 dosi minime raccomandate nella terapia di mantenimento, considerando una tolleranza del 20% su 365 giorni). Un'ulteriore indagine epidemiologica [3] condotta su un campione di popolazione italiana, di età compresa fra 35 e 74 anni, esaminato tra il 1998 e il 2002, evidenzia che solo il 18% dei soggetti maschi con rischio cardiovascolare $\geq 20\%$ è in terapia ipocolesterolemizzante. Conseguenze negative in termini clinici e di sopravvivenza di una ridotta aderenza al trattamento sono state riscontrate in vari studi [4-7]. Alcuni ricercatori hanno indagato i fattori che sembrano influenzare l'aderenza al trattamento (predittori) [8,9] fra i quali sesso, età, terapie concomitanti.

Le istituzioni sanitarie sono sempre più impegnate a individuare metodi per monitorare l'utilizzo delle principali terapie croniche sul territorio, con il fine di governare la spesa e ottenere i migliori benefici clinici a partire dalle limitate risorse economiche.

L'informatizzazione del Servizio Sanitario Nazionale permette di disporre di archivi elettronici quali il Farmaceutico Territoriale, la Nosologica Ospedaliera e l'Anagrafica Assistibili, il cui impiego è prevalentemente di tipo amministrativo. Tuttavia, i dati raccolti con sistematicità in tali archivi risultano utili anche per l'attivazione di analisi farmacoeconomiche in grado di monitorare l'utilizzo dei farmaci, l'aderenza e la persistenza alle terapie e l'impatto di queste sugli esiti clinici. Per la natura stessa dei dati di origine, le analisi che possono esserne ricavate sono rappresentative di realtà territoriali circoscritte e non automaticamente generalizzabili al territorio nazionale. Tuttavia, la rigorosa applicazione della stessa metodologia e dello stesso modello di analisi in più realtà locali può rendere i risultati rappresentativi della realtà nazionale.

Il presente lavoro si focalizza sulle terapie ipolipemizzanti, che costituiscono una delle principali voci della spesa farmaceutica italiana.

Le istituzioni sanitarie sono sempre più impegnate a individuare metodi per monitorare l'utilizzo delle principali terapie croniche sul territorio, con il fine di governare la spesa e ottenere i migliori benefici clinici a partire dalle limitate risorse economiche.

Scopo dello studio

Descrivere i pattern prescrittivi delle statine nei soggetti in prevenzione primaria o secondaria, nell'ottica di quantificare l'aderenza e la persistenza al trattamento e produrre dati utili agli amministratori sanitari per effettuare una più consapevole programmazione sanitaria.

Materiali e metodi

Centri in studio

Sono stati condotti cinque diversi studi di farmacoutilizzazione in cinque ASL italiane, applicando la medesima metodologia e modello di analisi statistica. Nella **Tab. 1**:

- la *popolazione assistibili* rappresenta il numero dei soggetti afferenti a ciascuna ASL;
- la *coorte esaminata* mostra il campione valido per l'analisi di farmacoutilizzazione, quantificato seguendo i criteri descritti nel paragrafo "Criteri di definizione delle popolazioni in studio" (p. 7).

La numerosità dei campioni in studio varia notevolmente a seconda della ASL, principalmente in rapporto alla popolazione di assistibili e in minor misura come conseguenza del necessario data cleaning.

Tabella 1
Popolazione assistibili
e coorti esaminate nelle
cinque ASL

	AUSL Valle d'Aosta	ASL Bari	ASL Salerno 1	ASL Salerno 3	ASL Teramo
Popolazione assistibili* (N)	118.000	1.218.038	371.051	267.099	298.397
Coorte esaminata (N)	5.364	64.112	39.010	7.081	15.165

* Dati estratti dai siti internet delle singole ASL nel mese di febbraio 2009.
L'ASL Salerno 1 e l'ASL Salerno 3 sono attualmente confluite nell'ASL Salerno.

Il fine di questo articolo non è stato quello di fare benchmarking fra cinque diverse realtà locali nell'ottica di valutare la qualità dei trattamenti, ma quello di descrivere l'aderenza e la persistenza al trattamento con statine nella reale pratica clinica e verificare se esista omogeneità nella modalità di prescrizione e utilizzo delle stesse. Per tale motivo i risultati delle analisi sono stati riportati sostituendo al nome proprio di ogni ASL una delle prime cinque lettere dell'alfabeto sulla base dell'inizio del periodo di studio.

Fonti dei dati

- Anagrafica Assistibili: registra i soggetti a carico dell'ASL, alcune informazioni demografiche e i relativi periodi di assistibilità.
- Farmaceutico Territoriale: registra le prescrizioni dei farmaci dispensati sul territorio in regime di Servizio Sanitario Nazionale attraverso le farmacie aperte al pubblico.
- Nosologica Ospedaliera: registra le schede di dimissione ospedaliera (SDO) contenenti le informazioni relative ai ricoveri, codificate secondo il sistema ICD-9 CM.

Criteri di definizione delle popolazioni in studio

Criteri di inclusione:

- soggetti residenti nei comuni delle cinque ASL;
- soggetti con età ≥ 18 anni;
- soggetti che abbiano ricevuto almeno una prescrizione di statina.

Criteri di esclusione:

- soggetti non individuabili attraverso l'Anagrafica Assistibili, o per i quali non sia stato possibile valutare le caratteristiche demografiche (età, sesso);
- soggetti che abbiano avuto la prima prescrizione di statina nel primo anno o negli ultimi tre mesi del periodo di studio.

Solo per due ASL è stato possibile escludere i soggetti assistibili per un periodo < 6 mesi.

Periodo di studio e periodo di osservazione

I soggetti arruolati sono stati seguiti dalla data della prima prescrizione di statina (Index Date) fino alla data prevista per la conclusione dello studio. Nelle ASL C e D i soggetti deceduti prima della fine dello studio sono stati seguiti dalla data della prima prescrizione di statina fino alla data del decesso; non è stato possibile rispettare lo stesso criterio nelle altre tre ASL per la mancanza dei dati di mortalità.

Di seguito i periodi di studio per ciascuno dei cinque centri:

- ASL A: 1 gennaio 2002-31 dicembre 2004;
- ASL B: 1 gennaio 2002-31 dicembre 2006;
- ASL C: 1 gennaio 2002-31 dicembre 2006;
- ASL D: 1 gennaio 2003-31 dicembre 2007;
- ASL E: 1 gennaio 2004-31 dicembre 2007.

Il periodo di studio dell'ASL A è più breve e soprattutto più "antico" (2002-2004) rispetto a quello delle altre quattro ASL.

Nell'ambito del periodo di studio è stato definito un "periodo di osservazione" (follow-up), escludendo il primo anno e gli ultimi tre mesi del periodo stesso. La finestra di wash-out del primo anno ha permesso una caratterizzazione dei soggetti arruolati sulla base del tipo di prevenzione, ovvero almeno un anno di osservazione degli eventuali ricoveri cerebro-cardiovascolari e/o delle prescrizioni di antidiabetici prima dell'Index Date. La finestra dei tre mesi finali si è resa necessaria perché gli indicatori di aderenza non possono essere calcolati per periodi di tempo estremamente brevi.

Criteria di stratificazione

Le coorti in studio, durante i periodi di osservazione, sono state classificate in:

- *Prevenzione secondaria*, almeno una delle seguenti condizioni:
 - nell'anno precedente l'Index Date, un ricovero per uno dei seguenti eventi cerebrovascolari: ictus o attacco ischemico transitorio (codici DRG: 14-17); infarto acuto del miocardio (codici DRG: 121-123); angina (codice DRG: 140); procedure di rivascularizzazione (codici DRG: 106, 107, 112); malattie vascolari periferiche (codici DRG: 130, 131);
 - nell'anno precedente l'Index Date, un ricovero caratterizzato da una delle seguenti diagnosi cardiovascolari (codici ICD-9: 410.xx-414.xx) o cerebrovascolari (codici ICD-9: 342.xx, 430.xx-434.xx, 436.xx-438.xx);
 - nell'anno precedente l'Index Date, due o più prescrizioni di farmaco antidiabetico (classe ATC A10) come proxy di presenza di diabete.
- *Prevenzione primaria*, nessuna delle condizioni precedenti.

Per l'analisi di farmacoutilizzazione è stata impostata una metodologia di coorte statica, quindi il tipo di prevenzione è stato stabilito osservando le condizioni all'Index Date e non è cambiato durante il periodo di osservazione.

Un'ulteriore classificazione delle coorti in studio è stata effettuata sulla base del tempo di trattamento:

- *utilizzatori occasionali*, se tra la prima e l'ultima prescrizione di statina intercorreva un periodo di tempo ≤ 28 giorni;
- *utilizzatori non occasionali o cronici*, se tra la prima e l'ultima prescrizione di statina intercorreva un periodo di tempo > 28 giorni.

Record linkage

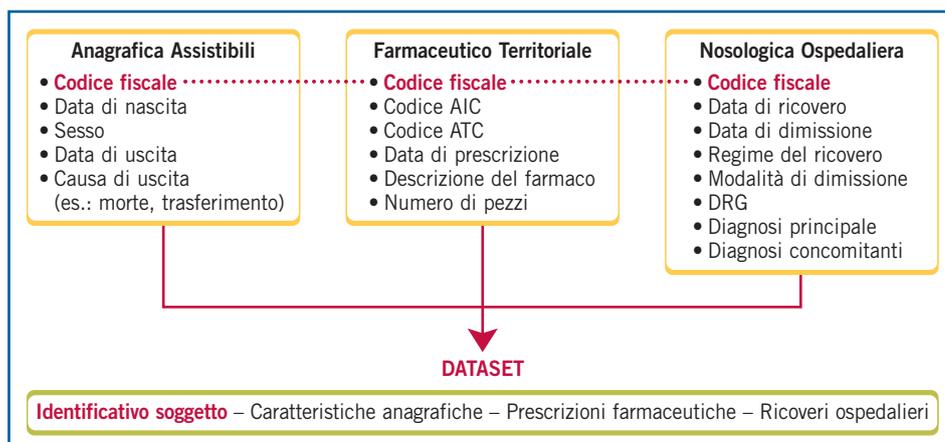
Le informazioni relative a ciascun paziente, nei tre archivi amministrativi elettronici, sono state identificate tramite un identificativo univoco rappresentato dal codice fiscale. Questo ha permesso l'associazione (record linkage) di tutti i dati relativi a ciascun paziente in un unico dataset contenente le informazioni anagrafiche, prescrittive e di ricovero ospedaliero. La Fig. 1 visualizza la struttura dei dati e la modalità di associazione.

Metodologia di creazione del dataset

Al fine di costruire i dataset da sottoporre all'analisi statistica, sono state effettuate le attività sottoelencate.

1. *Selezione dei soggetti in base alla prescrizione di statina*: sono stati identificati nel database del Farmaceutico Territoriale tutti i soggetti con almeno una prescrizione di statina (classe ATC C10AA) nel periodo di studio.
2. *Identificazione delle prescrizioni concomitanti*: per i soggetti di cui al punto 1, sono state identificate nel database del Farmaceutico Territoriale le eventuali prescrizioni concomitanti di farmaci appartenenti alle seguenti classi ATC: C02 (antipertensivi), C03 (diuretici), C07 (betabloccanti), C08 (calcioantagonisti), C09A e C09B (ACE-inibitori), C09C e C09D (antagonisti dell'angiotensina II), B01AC (antiaggreganti piastrinici) e A10 (farmaci usati nel diabete) nel periodo di studio.

Figura 1
Record linkage



3. *Unione dei dataset*: i dataset di cui ai punti 1 e 2 sono stati uniti in un unico dataset contenente tutte le informazioni relative alle prescrizioni farmaceutiche delle popolazioni in studio.
4. *Identificazione dei ricoveri*: sono stati identificati nell'archivio della Nosologica Ospedaliera gli eventuali ricoveri con, in diagnosi primaria o secondaria, almeno uno dei seguenti codici ICD-9 CM: 410.xx-414.xx (sindrome coronarica acuta), 342.xx, 430.xx-434.xx, 436.xx-438.xx (accidenti cerebrovascolari) e/o uno dei seguenti codici DRG: 121-123 (infarto acuto del miocardio), 140 (angina), 14-17 (ictus o attacco ischemico transitorio), 106-107, 112 (procedure di rivascolarizzazione); 130-131 (malattie vascolari periferiche) nel periodo di studio.
5. *Identificazione del periodo di assistibilità e dei dati anagrafici*: per i soggetti di cui al punto 1 sono state ricercate nel database della Anagrafica Assistibili le date di iscrizione e quelle di cessazione (per qualunque causa) nel periodo di studio e i dati anagrafici (età e sesso).
6. *Criptazione dei codici fiscali*: per garantire la privacy, i codici fiscali contenuti nei dataset di cui ai punti 3-5 sono stati criptati e sostituiti con codici alfanumerici univoci e anonimi.

Le interrogazioni dei database amministrativi sono state effettuate da personale normalmente addetto e autorizzato all'utilizzo di tali fonti informative. Nei dataset finali sottoposti all'analisi statistica non erano presenti informazioni tali da consentire di risalire, in modo diretto o indiretto, al soggetto stesso (in accordo con l'art. 13 del Decreto Legislativo 196/2003).

Unità di trattamento

È stata assunta come unità di trattamento la singola compressa perché, generalmente, la dose giornaliera è, per tutte le statine, una compressa al giorno. Quindi, a una confezione di statina 10 compresse da 10 mg o di statina 10 compresse da 20 mg corrispondono 10 giorni di trattamento. La durata teorica di una prescrizione con un numero c di compresse è stata definita come l'intervallo di tempo tra la data di prescrizione t e la data $(t + c)$.

Modalità di calcolo degli indicatori

Aderenza al trattamento. L'aderenza è una misura dell'intensità del trattamento farmacologico durante il periodo di osservazione. È stata quantificata utilizzando l'indicatore Medication Possession Ratio (MPR), definito come il rapporto tra le unità di trattamento dispensate durante il periodo di osservazione e la durata del periodo stesso. Il MPR è stato calcolato solo sui soggetti con almeno 28 giorni di osservazione tra la prima e l'ultima prescrizione di statine (cioè durata del trattamento di almeno 28 giorni), per stimare questo indicatore in una coorte di soggetti in trattamento "non occasionale". Sono stati quantificati:

- MPR (medio e mediano);
- MPR per tipo di prevenzione (primaria e secondaria);
- MPR per sesso;
- MPR per classi d'età;
- classi di MPR: $< 25\%$, $\geq 25\%$ e $< 50\%$, $\geq 50\%$ e $< 80\%$, $\geq 80\%$. L'80% è stato scelto come cut-off superiore per la terza classe di MPR perché rappresenta la soglia minima ottimale in un trial clinico.

La persistenza al trattamento è una misura dinamica che descrive il mantenimento del regime terapeutico nel tempo ed è stata stimata applicando il metodo delle Life Table.

Persistenza al trattamento. La persistenza al trattamento è una misura dinamica che descrive il mantenimento del regime terapeutico nel tempo ed è stata stimata applicando il metodo delle Life Table. Le curve di persistenza sono state stimate utilizzando il metodo di Kaplan-Meier.

Un soggetto che abbia iniziato il trattamento con statina in data t_0 è stato definito "persistente" al trattamento dopo x giorni dall'inizio dello stesso se ha assunto una statina senza interruzioni fino al giorno $(t_0 + x)$.

Una "interruzione" si verifica se il soggetto non riceve una prescrizione entro 60 giorni dalla fine teorica della prescrizione precedente.

Nel caso in cui un soggetto sia stato ricoverato per qualunque motivo durante il periodo di osservazione, si è assunto che la terapia con statina non abbia subito interruzioni durante la degenza, pertanto la durata teorica della prescrizione è stata prolungata di un numero di giorni pari alla durata del ricovero.

Se un soggetto ha ricevuto una prescrizione di statina prima del termine teorico della prescrizione precedente, la prescrizione in oggetto è stata considerata “sequenziale” (e non sostitutiva), pertanto la sua data di inizio è stata posticipata dopo la fine della prescrizione precedente.

La persistenza è stata calcolata sui soggetti in trattamento “non occasionale”.

Analisi dei predittori di aderenza

Allo scopo di condurre un’analisi dei predittori di aderenza è stato costruito un modello di regressione lineare multipla di MPR in funzione di età, sesso, comorbidità (esprimibili attraverso l’utilizzo di farmaci concomitanti), tempo di osservazione, tipo di prevenzione e monoterapia (sempre la stessa statina durante il periodo di osservazione) su tutta la coorte dei soggetti utilizzatori non occasionali.

Nel modello sono state introdotte tre variabili dicotomiche di comorbidità: utilizzo di farmaci per il diabete (classe ATC A10), per l’ipertensione (classi ATC C02-C09) e di farmaci antiaggreganti (classe ATC B01AC).

Risultati

Caratteristiche delle coorti in studio

La **Tab. 2** presenta nel dettaglio le caratteristiche generali delle cinque coorti prese in esame. Le caratteristiche demografiche risultano sostanzialmente sovrapponibili in tutti i campioni considerati, mentre la percentuale dei soggetti in trattamento con statine in prevenzione primaria e secondaria varia notevolmente da ASL ad ASL. L’età media e la percentuale di maschi sono maggiori in prevenzione secondaria rispetto alla prevenzione primaria. Fra le cause di prevenzione secondaria prevale nettamente il diabete, con una percentuale che varia da circa il 54% a circa l’84% secondo l’ASL.

La numerosità degli utilizzatori di statine aumenta all’aumentare dell’età e decresce dopo i 70-75 anni. Nelle fasce d’età più giovani prevale il sesso maschile, mentre in quelle più anziane prevale il sesso femminile; ciò suggerisce un inizio più tardivo del trattamento ipolipemizzante nelle donne.

La **Tab. 3** mostra la distribuzione delle principali terapie concomitanti; utilizzando questi dati come proxy di comorbidità, si nota che fra i soggetti utilizzatori di statine la percentuale di diabetici varia dal 12 al 36% e quella degli ipertesi dal 45 all’83%, a seconda dell’ASL.

Tabella 2
Caratteristiche demografiche ed epidemiologiche dei campioni in studio

	ASL A	ASL B	ASL C	ASL D	ASL E
Età (media ± DS)	62,7 ± 12,6	64,4 ± 11,8	63,6 ± 12,7	63,0 ± 12,7	65,7 ± 12,8
Sesso F (%)	54,6	48,6	52,2	49,25	46,9
Prevenzione primaria (%)	89	70	79	72	57
Prevenzione secondaria (%)	11	30	21	28	43
Periodo di osservazione	2003-2004	2003-2006	2003-2006	2004-2007	2005-2007
Età media calcolata all’Index Date.					

Tabella 3
Terapie concomitanti nella popolazione di utilizzatori di statine

	ASL A	ASL B	ASL C	ASL D	ASL E
Antiaggreganti (%)	14	57	49	46	30
Antidiabetici (%)	12	27	27	19	36
Antipertensivi (%)	45	80	74	69	83
Antiaggreganti: ATC B01AC; antidiabetici: ATC A10; antipertensivi: ATC C02-C09.					

Tabella 4
Utilizzatori occasionali

	ASL A	ASL B	ASL C	ASL D	ASL E
Occasionali (%)	75	24	26	30	30
Occasionali prevenzione primaria (%)	79	27	29	35	36
Occasionali prevenzione secondaria (%)	44	18	18	16	20

Farmacoutilizzazione

La percentuale di utilizzatori occasionali, sul totale dei soggetti in trattamento con statine durante il relativo periodo di osservazione, varia da ASL ad ASL, con un minimo del 24% e un massimo del 75% (Tab. 4). Il peso percentuale degli utilizzatori occasionali è maggiore nelle classi più giovani e nelle femmine, così come nella prevenzione primaria rispetto alla secondaria.

Nelle cinque coorti in studio la copertura terapeutica, quantificata come MPR, varia da circa 1/3 a circa 2/3 rispetto a quella ideale (100%), con una notevole variabilità interna, come evidenziato dai box plot della Fig. 2. Mediamente i soggetti in trattamento con statine dispongono della terapia per circa la metà del periodo di osservazione. L'aderenza appare migliore nei maschi e nei soggetti in prevenzione secondaria.

Prendendo come riferimento la classe di MPR ≥ 80%, che rappresenta la classica aderenza di uno studio clinico randomizzato, la Fig. 3 mostra che, nella pratica reale, sol-

Figura 2
Medication Possession Ratio

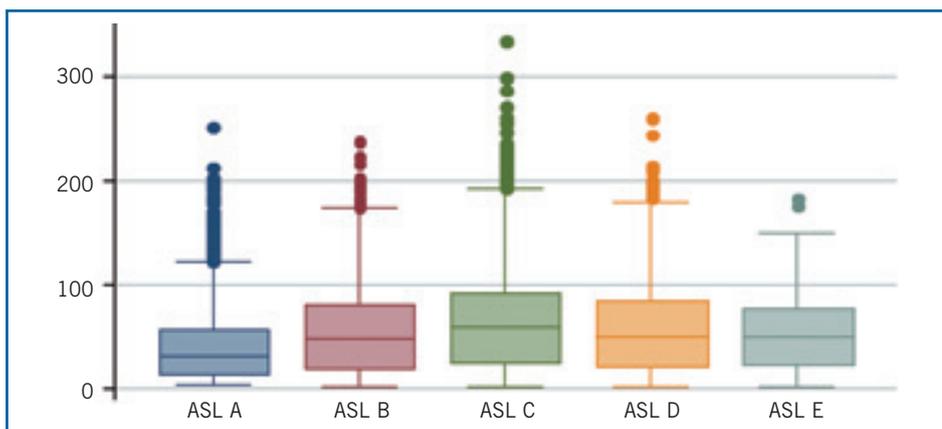


Figura 3
Classi di Medication Possession Ratio

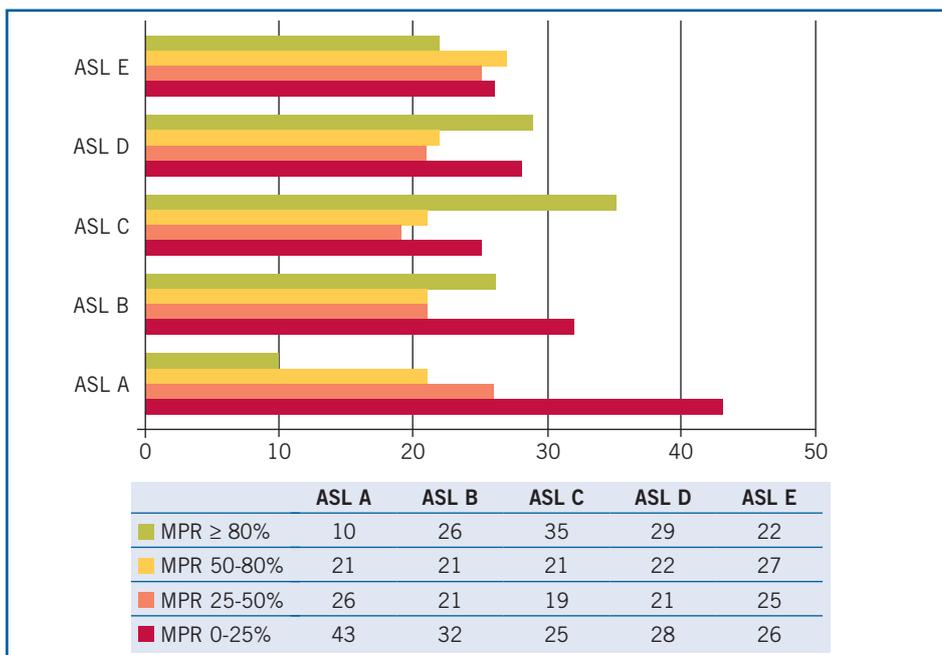
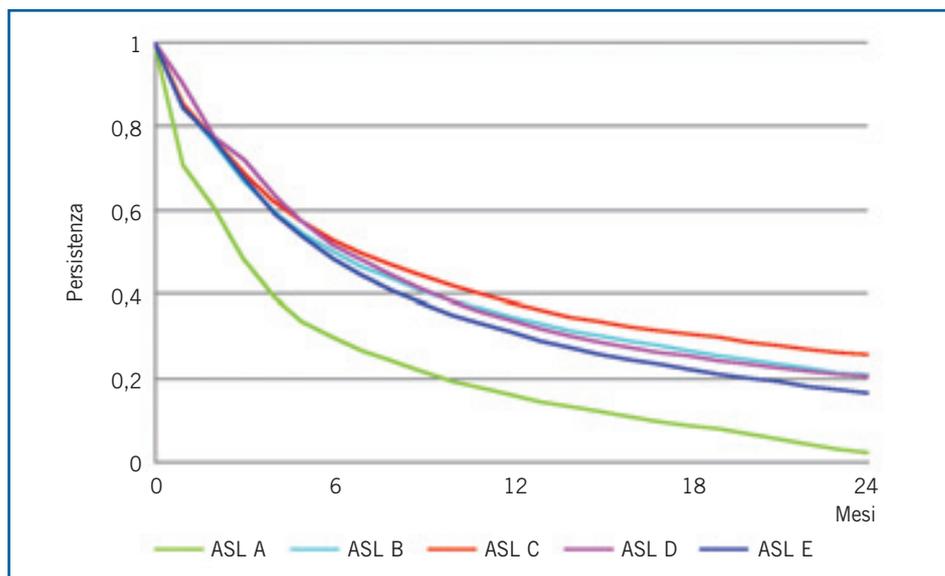


Tabella 5
Persistenza al trattamento
a 2 anni

Persistenza	ASL A	ASL B	ASL C	ASL D	ASL E
1 mese (%)	70	85	85	90	84
3 mesi (%)	48	67	69	72	67
6 mesi (%)	30	50	53	52	48
12 mesi (%)	16	34	38	33	31
24 mesi (%)	2	20	25	20	16

Figura 4
Persistenza al trattamento
a 2 anni



L'analisi della persistenza evidenzia una scarsa continuità del trattamento e un'elevata e precoce probabilità di interruzione della terapia.

tanto una percentuale compresa fra il 10 e il 35% dei soggetti in trattamento con statine appartiene a questa classe di aderenza. I soggetti con un MPR $\leq 50\%$ (copertura terapeutica per circa la metà o meno del periodo di osservazione) raggiungono, invece, una percentuale che varia dal 44 al 69% secondo l'ASL.

L'analisi della persistenza evidenzia una scarsa continuità del trattamento e un'elevata e precoce probabilità di interruzione della terapia. Infatti, già dopo circa 6 mesi dall'inizio del trattamento la proporzione di soggetti che ha interrotto la terapia è di circa il 50%, fatta eccezione per l'ASL A ove raggiunge il 70% circa (Tab. 5 e Fig. 4). A 12 mesi i soggetti persistenti variano dal 16 al 38%, secondo l'ASL. Anche per la persistenza, così come per il MPR, si osserva un andamento migliore nei maschi e nei soggetti in prevenzione secondaria. A causa della mancanza dei dati di mortalità, la persistenza delle ASL A, B ed E potrebbe essere stata leggermente sottostimata rispetto a quella delle ASL C e D.

La Tab. 5 e la Fig. 4 si riferiscono ai primi 2 anni di osservazione, che rappresentano il periodo di tempo massimo disponibile per l'ASL A.

Predittori di aderenza al trattamento

Il modello di regressione lineare multipla (Tab. 6) ha stimato che il sesso, l'età, il periodo di osservazione, il tipo di prevenzione cardiovascolare e la monoterapia (utilizzo sempre della stessa statina durante l'intero periodo di osservazione) sono predittori di aderenza al trattamento.

A parità delle altre condizioni:

- le femmine sembrano presentare un'aderenza inferiore rispetto ai maschi (statisticamente significativa presso le ASL B, C ed E, ma il trend è lo stesso anche nelle altre ASL);
- le classi d'età comprese fra 40 e 69 anni sono le più aderenti al trattamento (presso le ASL A ed E anche i più giovani presentano aderenza elevata);
- l'effetto dell'uso dei farmaci per il diabete è di difficile interpretazione poiché sembra favorire l'aderenza presso l'ASL C, mentre sembra ridurla presso le altre ASL (dato non significativo per le ASL B ed E);

Tabella 6 Predittori di aderenza al trattamento

MPR	Stima ASL A	p	Stima ASL B	p	Stima ASL C	p	Stima ASL D	p	Stima ASL E	p
Riferimento: maschi										
• Femmine	-0,694	0,246	-2,831	< 0,001	-3,234	< 0,001	-1,218	0,257	-1,659	0,046
Riferimento: ≥ 80 anni										
• 70-79 anni	3,877	0,008	6,282	< 0,001	5,902	< 0,001	1,789	0,423	4,677	0,001
• 60-69 anni	5,682	< 0,001	9,946	< 0,001	10,306	< 0,001	5,472	0,013	7,237	< 0,001
• 50-59 anni	8,362	< 0,001	11,293	< 0,001	10,121	< 0,001	5,529	0,017	8,473	< 0,001
• 40-49 anni	9,009	< 0,001	8,809	< 0,001	8,964	< 0,001	4,913	0,073	6,793	< 0,001
• 18-39 anni	10,509	< 0,001	4,522	0,053	3,233	0,006	-0,831	0,827	6,595	0,044
Riferimento: antidiabetici no										
• Sì	-3,458	< 0,001	-0,636	0,406	1,645	< 0,001	-3,552	0,016	-1,571	0,125
Riferimento: antiaggreganti no										
• Sì	11,023	< 0,001	9,169	< 0,001	11,430	< 0,001	10,586	< 0,001	0,710	0,434
Riferimento: antipertensivi no										
• Sì	8,416	< 0,001	2,945	< 0,001	7,071	< 0,001	7,364	< 0,001	6,787	< 0,001
Riferimento: prevenzione primaria										
• Prevenzione secondaria	13,001	< 0,001	14,503	< 0,001	4,752	< 0,001	13,009	< 0,001	8,716	< 0,001
Riferimento: monoterapia statine no										
• Sì	-1,111	0,124	2,551	< 0,001	3,291	< 0,001	4,853	< 0,001	0,576	0,527
Follow-up (die)	-0,046	< 0,001	-0,032	< 0,001	-0,039	< 0,001	-0,039	< 0,001	-0,036	< 0,001
Intercetta	41,524	< 0,001	57,313	< 0,001	65,730	< 0,001	67,614	< 0,001	58,337	< 0,001

- l'uso degli antiaggreganti (dato non significativo per l'ASL E), come quello degli antipertensivi, "favorisce" l'aderenza al trattamento;
- essere in prevenzione secondaria è uno dei maggiori predittori di aderenza al trattamento: i soggetti in prevenzione secondaria hanno un MPR maggiore rispetto ai soggetti in prevenzione primaria da 4,7 a 14,5 punti percentuali a seconda della ASL;
- la monoterapia "favorisce" l'aderenza al trattamento (nelle ASL A ed E il dato non è significativo);
- la durata del follow-up è un fondamentale predittore di MPR: ogni giorno in più di follow-up contribuisce a una diminuzione del MPR compresa tra lo 0,032% e lo 0,046% a seconda dell'ASL. Considerando la diminuzione annuale media si ottiene una riduzione del MPR compresa tra l'11,7% e il 16,8% a seconda dell'ASL.

Discussione

Nei cinque centri italiani è stata applicata una stessa metodologia che, utilizzando il potenziale conoscitivo dei database amministrativi, ha permesso, attraverso la tecnica del record linkage, di ricostruire il profilo prescrittivo delle popolazioni in studio in relazione ad alcune caratteristiche cliniche e demografiche. Come premesso, il fine di questo lavoro non è stato quello di effettuare benchmarking fra le cinque diverse realtà locali.

La metodologia utilizzata, di tipo osservazionale e retrospettivo, presenta alcuni evidenti vantaggi rispetto ai tradizionali trial clinici:

- disponibilità di campioni di grande numerosità (in questo caso da circa 5.000 a oltre 60.000 soggetti a seconda dell'ASL);
- rapidità di esecuzione e di ottenimento dei risultati;
- necessità di investimenti modesti in termini di risorse.

D'altra parte si evidenziano alcuni limiti, fra i quali:

- qualità non sempre ottimale dei dati, principalmente dovuta a missing, dati inesatti, record non linkabili e impossibilità di effettuare verifiche (per esempio, in alcune ASL le lacune nei database dell'Anagrafica Assistibili hanno impedito una valutazione rigorosa del periodo di assistibilità dei soggetti, mentre i record non linkabili e i dati missing hanno notevolmente ridotto il campione in studio);
- possibilità di sottostimare i soggetti in prevenzione secondaria, rispetto a quelli in prevenzione primaria, poiché la caratterizzazione è effettuata soltanto su alcuni anni precedenti l'Index Date (in questo caso un solo anno);

- impossibilità di valutare tutte le possibili cause di una ridotta aderenza al trattamento;
- utilizzo delle prescrizioni dispensate come stima del farmaco effettivamente assunto in termini di frequenza e dosaggio di assunzione;
- mancanza di dati clinici e di informazioni relative agli stili di vita;
- difficoltà nell'individuare tutti i possibili bias e fattori di confondimento.

Pur appartenendo a zone geografiche diverse, il profilo demografico degli utilizzatori di statine risulta alquanto simile in termini di distribuzione per sesso e per età. Appare invece dissimile da zona a zona la ripartizione dei soggetti trattati con statine in prevenzione primaria rispetto alla secondaria. In particolare risulta piuttosto bassa, oltre che variabile da zona a zona, la percentuale di soggetti diabetici e/o con pregresso evento cardio-cerebrovascolare in trattamento con statine. Ciò potrebbe indicare una diversa sensibilità della classe medica relativamente all'opportunità della terapia nei soggetti a maggior rischio cardiovascolare o anche una diversa influenza delle politiche locali di contenimento della spesa.

L'analisi delle terapie concomitanti suggerisce che un'elevata percentuale di soggetti in trattamento con statine presenti un profilo clinico complicato da patologie quali ipertensione, diabete e malattie, prevalentemente di natura ischemica, del sistema circolatorio. Il fenomeno delle prescrizioni occasionali in questa classe di farmaci risulta particolarmente rilevante, al punto che, a seconda della realtà considerata, da uno a tre pazienti su quattro presentano un periodo di trattamento (numero di giorni fra la prima e l'ultima prescrizione) ≤ 28 giorni. L'occasionalità del trattamento è evidente soprattutto in prevenzione primaria ove, in alcune realtà, raggiunge l'80-90% dei trattati. Ciò determina in questi soggetti il mancato raggiungimento di obiettivi sia di efficacia clinica sia di efficienza economica.

Come unità di trattamento è stata utilizzata la singola compressa, preferendola alla Defined Daily Dose (DDD), che è un indicatore di consumo e quindi poco adatto a studi di appropriatezza.

Da una revisione di studi osservazionali [10], l'aderenza e la persistenza al trattamento appaiono quantificate con molteplici metodologie, il che rende piuttosto difficoltoso il confronto fra i risultati ottenuti nei diversi studi.

Per misurare l'aderenza al trattamento nelle ASL in oggetto è stato adottato il Medication Possession Ratio (MPR), che risulta essere l'indicatore più frequentemente utilizzato pur se con alcune varianti. I risultati ottenuti, che confermano i dati già evidenziati da altri studi italiani e internazionali [8,11], quantificano una notevole percentuale di soggetti con un'aderenza ben lontana dall'ottimale, specialmente in prevenzione primaria. Ciò può suggerire una scarsa attenzione dei pazienti e/o dei medici verso la necessità di mantenere un dosaggio adeguato per poter raggiungere i benefici clinici prospettati dai trial.

A partire dai primi studi italiani sui database amministrativi [2,12], si è evidenziato un fenomeno particolarmente preoccupante: oltre la metà dei soggetti sembra interrompere il trattamento entro un anno dall'inizio della terapia. Rispetto a queste prime esperienze abbiamo potuto utilizzare nuove metodologie che confermano la precocità di interruzione del trattamento con statine in tutte le cinque realtà in studio, consolidando l'idea di un diffuso livello di disattenzione alla continuità al trattamento.

D'altra parte, i soggetti in prevenzione secondaria presentano migliori livelli sia di aderenza sia di persistenza al trattamento. Ciò potrebbe denotare una maggiore consapevolezza del proprio stato di salute rispetto ai soggetti in prevenzione primaria. Probabilmente, infatti, un soggetto che non abbia avuto un evento cardio-cerebrovascolare è meno consapevole dei rischi associati a uno stato asintomatico e con maggiore difficoltà riesce a percepire il beneficio di mantenere la terapia nel tempo, seguendo le indicazioni terapeutiche anche quando i livelli di colesterolo sono rientrati nella soglia di accettabilità.

Il modello di regressione lineare multipla ha stimato fra i maggiori predittori di aderenza al trattamento l'età, il sesso, il periodo di follow-up, il tipo di prevenzione cardiovascolare e la monoterapia (sempre la stessa statina durante il periodo di osservazione). L'analisi è in grado di spiegare da un minimo del 14% a un massimo del 28% della variabilità del MPR, secondo l'ASL. La tipologia dello studio non ha permesso di disporre di ulteriori variabili da inserire nel modello stesso.

A partire dai primi studi italiani sui database amministrativi, si è evidenziato un fenomeno particolarmente preoccupante: oltre la metà dei soggetti sembra interrompere il trattamento entro un anno dall'inizio della terapia.

Alcune lacune nei database amministrativi, soprattutto dell'Anagrafica Assistibili (carenza di dati relativi a un'eventuale uscita dal territorio di competenza dell'ASL per morte o trasferimento), potrebbero aver determinato una leggera sovrastima della probabilità di interruzione del trattamento con statine.

I risultati dell'ASL A, in termini di percentuale di occasionalità alla terapia, livelli di aderenza e persistenza al trattamento, sembrano discostarsi notevolmente da quelli delle altre quattro ASL in studio. Ciò potrebbe dipendere dal fatto che l'ASL A è il centro con il periodo di studio più "antico" (2002-2004), anche dal punto di vista tecnico-informativo. Inoltre, analisi svolte in altre ASL suggeriscono che l'aderenza al trattamento stia migliorando nel tempo.

Conclusioni

Applicando la medesima metodologia e il medesimo modello di analisi statistica in cinque centri italiani, diversi per collocazione geografica e numerosità del campione, si è evidenziato come l'utilizzo delle statine presenti analogie di inappropriatezza. A un'elevata, seppur variabile, percentuale di soggetti che ha assunto occasionalmente le statine, si aggiunge un notevole numero di pazienti che, pur essendo in trattamento non occasionale, presenta valori di aderenza alla terapia ben lontani dall'ottimale. Inoltre, i soggetti in trattamento con statine mostrano una bassa propensione al mantenimento del regime terapeutico nel tempo. Tutti questi fattori determinano una mancata massimizzazione dell'efficacia, con la conseguente impossibilità di raggiungere nella reale pratica clinica i risultati ottenuti nei grandi trial.

Alla mancanza di raggiungimento di un obiettivo di efficacia clinica si accompagna il mancato conseguimento di un obiettivo di efficienza economica e quindi di ottimizzazione delle risorse, con un conseguente basso ritorno dell'investimento farmaceutico.

Alla mancanza di raggiungimento di un obiettivo di efficacia clinica si accompagna il mancato conseguimento di un obiettivo di efficienza economica e quindi di ottimizzazione delle risorse, con un conseguente basso ritorno dell'investimento farmaceutico. Pur essendo soggette ad alcuni errori, le analisi da database amministrativi permettono di valutare, attraverso un approccio "quality-based" piuttosto che "cost-based", la qualità dell'assistenza e degli investimenti farmaceutici nel trattamento di malattie cronico-degenerative. Le informazioni che derivano da tale tipologia di studi possono essere utili alla classe medica per attivare un processo di monitoraggio della propria attività. Gli amministratori sanitari potrebbero usare i risultati di questi studi per valutare gli scostamenti dalle linee guida, intraprendere azioni correttive e monitorarne l'efficacia. Inoltre, ripetendo questi studi nel tempo, potrebbero realizzare un benchmarking interno, ossia seguire l'evoluzione del processo assistenziale, cercando di mettere in atto strategie tese a garantire, compatibilmente con i vincoli di bilancio, una migliore qualità delle cure. Un benchmarking esterno, ossia un confronto tra diverse realtà locali, potrebbe stimolare forme di collaborazione anche interregionali, con il fine di applicare o estendere eventuali percorsi terapeutici per migliorare gli indicatori di appropriatezza. Vi è, inoltre, l'opportunità di promuovere una maggior consapevolezza dei cittadini nei confronti della prevenzione cardiovascolare e dell'aderenza e persistenza al trattamento con statine.

Ringraziamenti

Per l'ASL di Bari si ringraziano l'avvocato Lea Cosentino, la Società Svmservice e il dottor Antonio Minnielli; per l'ASL Salerno 1 il dottor Carmine Mangino e il dottor Vito Gianni; per l'ASL Salerno 3 la dottoressa Mirta Barra e l'ingegner Pantaleo Sansone; per l'ASL di Teramo la dottoressa Ilenia Senesi e la signora Dina Cuscito; per l'AUSL Valle D'Aosta la dottoressa Stefania Carla Riccardi e la dottoressa Sandra Grumolato. Si ringrazia il dottor Marco Villa per il supporto statistico.

Bibliografia

- [1] World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. 2003.
- [2] Aderenza ai trattamenti cardiovascolari cronici. BIF 2005;12(1):36-9.
- [3] Palmieri L, Trojani M, Vanuzzo D, Panico S, Giampaoli S. Appropriatelyzza di uso delle statine nelle persone a elevato rischio cardiovascolare. Notiziario Istituto Superiore Sanità 2004;17(3):iii-iv.
- [4] Parris ES, Lawrence DB, Mohn LA, Long LB. Adherence to statin therapy and LDL cholesterol goal attainment by patients with diabetes and dyslipidemia. Diabetes Care 2005;28(3):595-9.

-
- [5] Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007;297(2):177-86.
 - [6] Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, Wilson TW. Cardiovascular morbidity associated with nonadherence to statin therapy. *Pharmacotherapy* 2005;25(8):1035-43.
 - [7] Wei L, Wang J, Thompson P, Wong S, Struthers AD, MacDonald TM. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. *Heart* 2002;88(3):229-33.
 - [8] Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005;165(10):1147-52.
 - [9] Grant RW, O'Leary KM, Weilburg JB, Singer DE, Meigs JB. Impact of concurrent medication use on statin adherence and refill persistence. *Arch Intern Med* 2004;164(21):2343-8.
 - [10] Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15(8):565-74.
 - [11] Mantovani LG, Fornari C, Madotto LF, et al. Persistence and adherence to hypolipemic therapy in real practice: results of a large administrative database. ISPOR 10th Annual European Congress "Expanding European Horizons for Pharmacoeconomics and Outcomes Research". 20-23 October 2007, Dublin, Ireland.
 - [12] Abraha I, Montedori A, Stracci F, Rossi M, Romagnoli C. Statin compliance in the Umbrian population. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59(8-9):659-61.

Il ruolo dei Centri di Riferimento Regionale per la farmacovigilanza: l'esperienza della Campania

Annalisa Capuano¹ *, Mariapina Gallo¹, Concetta Rafaniello¹, Margherita De Florio², Francesco Fiorentino³, Francesco Rossi¹

¹ Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia di Rilevanza Regionale **, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Facoltà di Medicina e Chirurgia, Seconda Università degli Studi di Napoli

² Dirigente Settore Farmaceutico dell'Assessorato alla Sanità della Regione Campania

³ Referente per la Farmacovigilanza presso il Settore Farmaceutico dell'Assessorato alla Sanità della Regione Campania

PAROLE CHIAVE

Farmacovigilanza
Reazioni avverse a farmaci
Centri di Riferimento Regionale
Nesso di causalità

Sommario

La farmacovigilanza è la disciplina che si occupa di valutare il rapporto beneficio/rischio di sostanze impiegate nell'uomo a scopo terapeutico o diagnostico. La segnalazione spontanea delle sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini rappresenta uno strumento fondamentale per l'attività di farmacovigilanza. Si tratta, infatti, di un sistema semplice ed economico per l'identificazione precoce di segnali di allerta, relativi alla tossicità di farmaci, che non possono essere evidenziati nel corso degli studi premarketing. Per migliorare il sistema di segnalazione spontanea si è avvertita l'esigenza di una stretta collaborazione, da parte delle Regioni, con il sistema nazionale di farmacovigilanza. Pertanto, il D. Lgs 95/2003 ha previsto che ogni singola Regione possa avvalersi di Centri di Riferimento Regionale per la farmacovigilanza (CRR), cui sono affidati specifici compiti, tra i quali: il controllo della codifica della segnalazione di ADR e della qualità del dato, il supporto alle strutture sanitarie per la codifica e l'elaborazione dell'informazione di ritorno. In Campania, in attuazione del D. Lgs 95/2003, è stato attivato il Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia di Rilevanza Regionale, con Delibera n. 2530 del 6 agosto 2003. Il Centro, nato dalla collaborazione tra il Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli" della Seconda Università degli Studi di Napoli, e il Settore Farmaceutico, Assessorato alla Sanità della Regione Campania, svolge molteplici compiti nell'ambito dei programmi del Servizio Sanitario Regionale.

La costante attività di formazione, svolta dai CRR, consente ai medici operanti nelle strutture sanitarie pubbliche e private l'acquisizione di maggiori competenze gestionali, valutative e organizzative, tali da poter divenire riferimenti costanti, all'interno delle strutture in cui operano, nel campo della farmacovigilanza. Il CRR rappresenta, pertanto, un insostituibile e utile mezzo per stimolare l'attività di segnalazione delle ADR, in quanto solo un costante monitoraggio e una pronta segnalazione possono favorire una migliore conoscenza dei farmaci che utilizziamo e la valutazione dell'impatto globale sulla popolazione.

In conclusione, i CRR per la farmacovigilanza distribuiti sul territorio nazionale, compreso anche quello attivo in Campania, possono rappresentare punti di riferimento nel nostro Paese per tutti i prodotti chimici utilizzati come farmaci, fitoterapici e cosmetici, allo scopo di garantire una maggiore sicurezza per il cittadino.

* Corrispondenza:

Annalisa Capuano, Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia di Rilevanza Regionale, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Facoltà di Medicina e Chirurgia, Seconda Università degli Studi di Napoli, via Costantinopoli 16, 80138 Napoli, e-mail: farmacovigilanza@unina2.it

** Collaborano alle attività del Centro: dottoressa Barbara Rinaldi, dottoressa Giovanna Basilicata, dottoressa Carmen Ferrajolo, dottor Ranieri Formica, dottoressa Benedetta Ianniello, dottor Antonio Iripino, dottoressa Simona Potenza, dottoressa Simona Ruggiero.

Introduzione

La farmacovigilanza è la disciplina che si occupa di valutare il rapporto beneficio/rischio di sostanze impiegate nell'uomo a scopo terapeutico o diagnostico [1]. Tale disciplina comprende una serie di attività, finalizzate allo studio continuativo di tutte le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e miranti ad assicurare, per tutti i farmaci in commercio, un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione. I dati riguardanti la sicurezza dei farmaci vengono forniti da differenti fonti: segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse (ADR), studi (caso-controllo, di coorte, metanalisi, record linkage), banche dati, registri, letteratura scientifica, rapporti inviati dalle aziende farmaceutiche ecc. [2].

Negli ultimi anni, a livello europeo, si è cercato di "armonizzare" le procedure di segnalazione delle ADR con leggi condivise dai diversi Stati membri, precisando anche ruoli e modalità operative. Questo processo evolutivo ha condotto alla definizione di un nuovo assetto della farmacovigilanza, concretizzatosi nella Direttiva Europea 2000/38/CE del 5 giugno 2000 che, in Italia, è stata recepita e formalizzata mediante il D. Lgs 95/2003 [3].

Elemento importante della normativa è costituito dalla riaffermazione della segnalazione spontanea delle sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini quale strumento fondamentale per l'attività di farmacovigilanza. Si tratta, infatti, di un sistema semplice ed economico per l'identificazione precoce di segnali di allerta, relativi alla tossicità di farmaci, che non possono essere evidenziati nel corso degli studi premarketing. La segnalazione spontanea è una comunicazione relativa all'insorgenza di un'ADR che si sospetta si sia verificata dopo l'assunzione di un farmaco o in seguito alla somministrazione di un vaccino. Il D. Lgs 95/2003 estende l'obbligo della segnalazione spontanea a tutti gli operatori sanitari (medici, farmacisti e infermieri). Tale normativa, inoltre, eliminando le sanzioni penali in caso di omissione della segnalazione, ha inteso rafforzare la valenza scientifica e culturale della segnalazione spontanea, che non deve più essere considerata alla pari di un semplice obbligo burocratico. È stata definita, altresì, la modalità di segnalazione delle sospette ADR; i medici e gli altri operatori sanitari, infatti, sono tenuti a segnalare:

- tutte le sospette ADR gravi o inattese a farmaci di cui vengono a conoscenza nello svolgimento della propria attività;
- tutte le ADR osservate in seguito all'uso di vaccini e di farmaci posti sotto monitoraggio intensivo e inclusi in elenchi aggiornati periodicamente.

La segnalazione spontanea viene comunicata e trasmessa ai responsabili di farmacovigilanza attraverso le seguenti modalità:

- i medici e gli altri operatori sanitari devono trasmettere le segnalazioni di sospetta ADR tramite l'apposita scheda, tempestivamente, al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza;
- i medici e gli altri operatori sanitari operanti in strutture sanitarie private devono trasmettere le segnalazioni al responsabile di farmacovigilanza dell'ASL competente per territorio, direttamente o tramite la direzione sanitaria.

I responsabili di farmacovigilanza verificano la completezza, la congruità e la precisione dei dati riportati nella scheda e provvedono all'inserimento della segnalazione nella banca dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Tale Rete, quindi, raccoglie tutte le segnalazioni spontanee di ADR a farmaci e vaccini e rappresenta un network tra l'Agenzia Italiana del Farmaco, le Regioni, le Aziende Sanitarie Locali, le Aziende Ospedaliere e gli Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) e le aziende farmaceutiche del territorio nazionale. La Rete Nazionale di Farmacovigilanza è, inoltre, in collegamento operativo con il sistema europeo di rilevazione delle sospette ADR, EudraVigilance, che raccoglie in un database europeo tutte le sospette ADR provenienti da ogni singolo Stato membro.

La segnalazione spontanea, in tale contesto normativo, si pone come principale strumento di farmacovigilanza. In Italia il fenomeno dell'under-reporting [4], rispetto al numero cospicuo delle persone trattate, delle prescrizioni mediche e del volume di utilizzazione dei farmaci, è di notevole rilievo; il numero di segnalazioni spontanee, infatti, risulta inferiore rispetto agli altri Paesi europei. L'Organizzazio-

La segnalazione spontanea è una comunicazione relativa all'insorgenza di un'ADR che si sospetta si sia verificata dopo l'assunzione di un farmaco o in seguito alla somministrazione di un vaccino.

ne Mondiale della Sanità (OMS) considera un sistema di farmacovigilanza sufficientemente sensibile a identificare reazioni gravi e inattese se il tasso di segnalazione è pari a 30 per 100.000 abitanti (300 per milione di abitanti) [5]. L'Italia, pur con i notevoli problemi relativi alle segnalazioni di ADR, ha mostrato, soprattutto negli ultimi anni, un incremento delle segnalazioni, per cui ci si augura che raggiunga in un prossimo futuro il gold standard indicato dall'OMS. Tale risultato è stato conseguito, invece, da altri Paesi europei, come Francia, Svezia, Gran Bretagna e Irlanda, in cui il sistema di farmacovigilanza è maggiormente sviluppato in confronto a quello italiano.

La normativa sulla farmacovigilanza ha favorito, inoltre, il potenziamento delle attività decentrate e del flusso informativo di ritorno, prendendo a modello i sistemi nazionali di Paesi, quali la Francia o il Regno Unito, che hanno ottenuto rilevanti successi in questo campo.

I Centri di Riferimento Regionale per la farmacovigilanza

Il D. Lgs 95/2003 ha previsto che ogni singola Regione possa avvalersi di Centri di Riferimento Regionale per la farmacovigilanza (CRR), cui sono affidati specifici compiti.

Per migliorare il sistema di segnalazione spontanea si è avvertita l'esigenza di una stretta collaborazione, da parte delle Regioni, con il sistema nazionale di farmacovigilanza.

Pertanto, il D. Lgs 95/2003 ha previsto che ogni singola Regione possa avvalersi di Centri di Riferimento Regionale per la farmacovigilanza (CRR), cui sono affidati specifici compiti quali: il controllo della codifica della segnalazione di ADR e della qualità del dato; il supporto alle strutture sanitarie per la codifica e l'elaborazione dell'informazione di ritorno; l'inserimento nel database ministeriale della segnalazione su richiesta, in caso di difficoltà della struttura; la partecipazione all'analisi dei segnali; la possibilità di intervento su richiesta per conto anche di altre Regioni; la valutazione del nesso di causalità; la formazione continua e la ricerca in tema di farmacovigilanza [3]. Molti Paesi europei condividono l'esperienza dei CRR per la farmacovigilanza. In Francia, in particolare, il sistema di farmacovigilanza è organizzato in una rete di centri, distribuita in maniera omogenea sul territorio, cui pervengono le segnalazioni. Anche in Spagna il sistema nazionale di farmacovigilanza è organizzato in 17 centri autonomi, che fanno riferimento all'Agenzia spagnola dei farmaci e prodotti sanitari [6].

Il Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia di Rilevanza Regionale della Campania

In Campania, in attuazione del D. Lgs 95/2003, è stato attivato il Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia di Rilevanza Regionale, con Delibera n. 2530 del 6 agosto 2003. Il Centro, nato dalla collaborazione tra il Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli" della Seconda Università degli Studi di Napoli, e il Settore Farmaceutico, Assessorato alla Sanità della Regione Campania, svolge molteplici compiti nell'ambito dei programmi del Servizio Sanitario Regionale.

Gli obiettivi del Centro sono i seguenti:

- promuovere lo sviluppo dell'attività di farmacovigilanza sull'intero territorio regionale coinvolgendo tutti i responsabili di farmacovigilanza di ASL, Aziende Ospedaliere e IRCCS;
- coinvolgere tutte le categorie professionali della sanità (per esempio medici di Medicina Generale, pediatri di libera scelta, infermieri, farmacisti, cittadini ecc.) nel sistema di farmacovigilanza regionale;
- migliorare le conoscenze dei medici e di tutti gli operatori sanitari relativamente alla tollerabilità dei farmaci;
- trasformare la segnalazione di una sospetta ADR in un momento di educazione personalizzata e continua sul rapporto beneficio/rischio dei farmaci;
- favorire l'appropriatezza delle prescrizioni dei farmaci nella Campania.

La realizzazione dei suddetti obiettivi sta consentendo, infatti, di ottenere una cre-

scita culturale sull'uso dei farmaci da parte di tutti gli operatori sanitari della Campania e, in particolare, una maggiore attenzione da parte dei medici nella prescrizione dei farmaci.

Attraverso la creazione di un portale telematico (<http://farmacovigilanzasun.unina2.it/>), il Centro ha reso possibile un collegamento diretto tra il Settore Farmaceutico della Regione Campania, la Seconda Università degli Studi di Napoli (Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli") e tutti i responsabili di farmacovigilanza della Campania, che con il loro contributo permettono il funzionamento del portale. Tale portale è organizzato in diverse sezioni, ciascuna dedicata a un'area di interesse specifico: farmacovigilanza, cosmetovigilanza e fitovigilanza.

Il portale telematico consente il reale funzionamento del Centro e lo svolgimento delle attività quotidiane di farmacovigilanza. Nel portale, infatti, vengono inseriti i dati, relativi alle segnalazioni di sospetta ADR, pervenuti al Centro. A ciascun responsabile di farmacovigilanza, inoltre, è stato fornito un proprio account per accedere a un'area riservata attraverso cui è possibile ricavare informazioni sulle segnalazioni di sospetta ADR riguardanti la propria struttura.

Il Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia di Rilevanza Regionale valuta e integra i dati pervenuti, attraverso i referenti della rete di farmacovigilanza regionale, da parte di medici (ospedalieri e territoriali) e operatori sanitari della Campania.

L'informazione di ritorno

L'informazione di ritorno assume altresì lo scopo di incoraggiare la segnalazione e consentire un'interazione e uno scambio bidirezionale di informazioni tra chi segnala e chi riceve la segnalazione.

Le segnalazioni di ADR ricevute dal Centro vengono valutate e confrontate con i dati provenienti dalla letteratura scientifica, nazionale e internazionale. Infine, sulla base delle evidenze scientifiche, viene elaborata un'informazione di ritorno da inviare ai referenti di farmacovigilanza, che a loro volta la inoltrano all'operatore sanitario che ha segnalato la sospetta ADR, creando in tal modo una reale correlazione e collaborazione tra il Centro Regionale e gli operatori del territorio campano.

L'informazione di ritorno è una risposta personalizzata e dettagliata, relativa al caso di sospetta ADR segnalata, volta ad aggiornare il segnalatore sui rischi documentati associati all'uso di quel farmaco.

In tale ottica l'informazione di ritorno assume altresì lo scopo di incoraggiare la segnalazione e consentire un'interazione e uno scambio bidirezionale di informazioni tra chi segnala e chi riceve la segnalazione; rappresenta, quindi, anche un metodo di approfondimento e arricchimento culturale. La sua importanza si fonda sulla concreta possibilità di generare quel flusso di informazioni indispensabile per qualsiasi efficiente sistema di farmacovigilanza.

L'informazione di ritorno è, in definitiva, uno strumento semplice e valido di feedback al segnalatore per fornire aggiornamenti e accrescere l'attenzione e la sensibilità del segnalatore stesso di fronte ai problemi di farmacovigilanza e più in generale nell'uso dei farmaci [7].

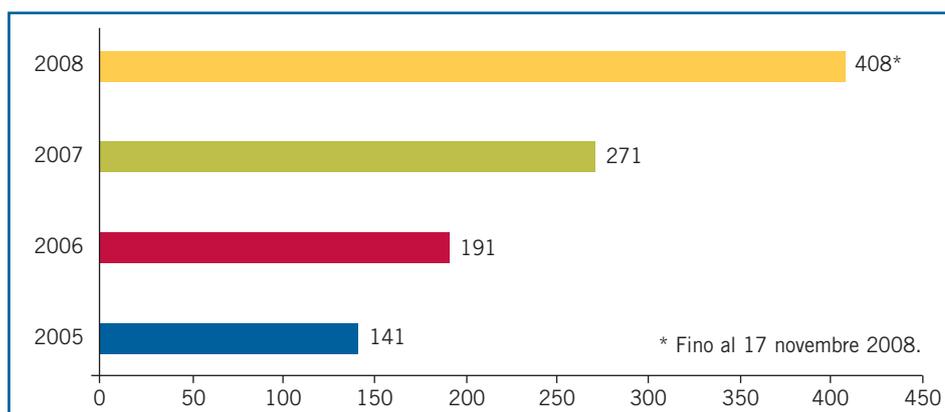
Le segnalazioni di ADR in Campania

La raccolta delle segnalazioni pervenute al Centro ha permesso di allestire un database delle segnalazioni di ADR della Campania, con l'obiettivo di raccogliere e valutare diverse segnalazioni, alcune anche di riscontro internazionale. Tale database permette:

- una veloce risoluzione di problemi pratici (per esempio, reperimento di una scheda);
- una rapida elaborazione di dati a fini statistici e di studio;
- un miglioramento della metodologia di lavoro.

L'analisi del database della Regione Campania evidenzia chiaramente che, negli ultimi anni, si è assistito a un netto aumento del numero delle segnalazioni di ADR. Infatti, l'analisi dei dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza mostra un trend positivo nel numero delle segnalazioni di ADR in Campania relativo al quadriennio 2005-2008 (Fig. 1) rispetto al trend negativo degli anni precedenti.

Figura 1
Numero di segnalazioni di reazioni avverse per anno in Campania



L'analisi dei dati di segnalazioni di sospette ADR pervenute al Centro nell'anno 2008 (fino al 17 novembre) ha rilevato, inoltre, che le classi di farmaci maggiormente coinvolte nell'insorgenza di sospette ADR comprendono i farmaci del sistema muscoloscheletrico, i farmaci antineoplastici e i farmaci del sistema nervoso (Fig. 2).

Tra le più significative segnalazioni di sospetta ADR pervenute si ricordano: la sindrome di Lyell manifestatasi in seguito all'uso di fenobarbital; lo shock anafilattico con exitus da cefaclor; l'edema polmonare acuto con exitus da oxaliplatino; l'anemia emolitica e piastrinopenia da PEG-interferone/ribavirina; la sindrome di Dress associata all'uso di salazopirina.

Valutazione del nesso di causalità

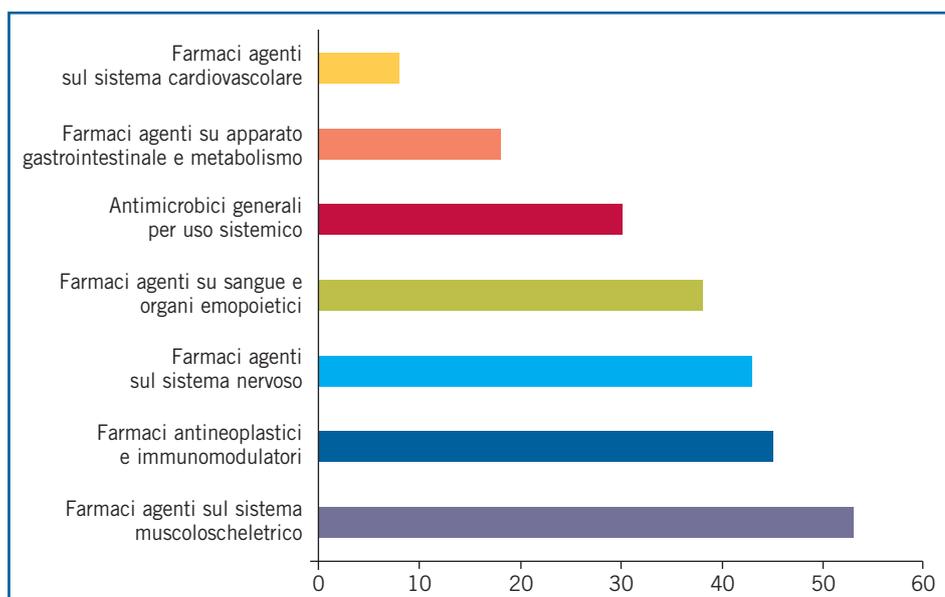
Una volta generata l'ipotesi della relazione fra un evento avverso e un farmaco, occorre indagare se vi sia una ragionevole probabilità che il farmaco abbia provocato detto evento.

Ai Centri di Rilevanza Regionale spetta anche il compito di valutazione del nesso di causalità secondo una procedura standard. Infatti, una volta generata l'ipotesi della relazione fra un evento avverso e un farmaco, occorre indagare se vi sia una ragionevole probabilità che il farmaco abbia provocato detto evento.

La valutazione del nesso di causalità:

- viene effettuata per tutte le segnalazioni spontanee gravi e/o inattese, a meno che un particolare problema di sicurezza richieda la revisione relativa a una specifica specialità medicinale;
- si basa su una combinazione di criteri riguardanti la causalità e la qualità dell'informazione, associando i dati disponibili;

Figura 2
Classi di farmaci principalmente coinvolti nell'insorgenza di reazioni avverse nell'anno 2008 in Campania



- viene effettuata seguendo l'algoritmo di Naranjo et al. [8] nel caso dei farmaci e l'algoritmo OMS per i vaccini [9].

Tali algoritmi sono rappresentati da una serie di domande cui, per ogni risposta, viene assegnato un punteggio prefissato. I vari punteggi contribuiscono a un valore cumulativo (somma), che viene successivamente trasferito in un parametro di causalità (per esempio certo, probabile, possibile, improbabile) [9].

La valutazione, inoltre, va effettuata entro 15 giorni dall'inserimento delle schede nel database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza sulla base delle informazioni ricavate dalla scheda di segnalazione.

Risultano, pertanto, indispensabili la sensibilizzazione e la formazione degli operatori sanitari al fine di raccogliere dati quanto più completi possibile e far comprendere al segnalatore che non è necessario, per effettuare una segnalazione di ADR, che sia stabilita una correlazione chiara e precisa tra l'evento osservato e il farmaco e/o il vaccino somministrato. Stabilire una correlazione di un qualsiasi evento con un farmaco e/o un vaccino, infatti, non è un'impresa semplice, specialmente se si tratta di eventi rari.

Le prospettive future per il Centro sono molteplici e rientrano nell'ottica di una continua stimolazione dell'attività di farmacovigilanza e farmacoepidemiologia in Campania, in quanto solo una costante attenzione alle ADR, una pronta segnalazione e un'analisi dell'uso dei farmaci possono aiutare a conoscere meglio i farmaci che si utilizzano, valutandone l'impatto globale sulla popolazione.

Ulteriori obiettivi riguardano la partecipazione e la promozione di programmi di farmacovigilanza a livello sia regionale sia nazionale, nonché la formazione di nuove figure professionali (per esempio infermieri) allo scopo di creare una "cultura" della segnalazione di sospette ADR fra tutti gli operatori sanitari, tanto da renderla una routine accettata e compresa.

Altro obiettivo è l'istituzione di un centro di informazione indipendente sui farmaci, con lo scopo di offrire agli addetti ai lavori (medici, farmacisti ecc.) e ai cittadini informazioni il più possibile complete, aggiornate e fondate sui principi della medicina basata sull'evidenza. Il centro di informazione indipendente sui farmaci potrà favorire, in tal modo, la continua sorveglianza sull'utilizzo, l'efficacia e la sicurezza dei medicinali, promuovendo l'appropriatezza prescrittiva, con le prevedibili ricadute sia sulla qualità delle prestazioni offerte ai pazienti sia sul piano della spesa.

Le prospettive future per il Centro sono molteplici e rientrano nell'ottica di una continua stimolazione dell'attività di farmacovigilanza e farmacoepidemiologia in Campania.

Conclusioni

L'aumento del numero di schede di segnalazione di sospette ADR a farmaci e vaccini, pervenute al Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia di Rilevanza Regionale nel quadriennio 2005-2008, e le attività, nel loro complesso, svolte da tale Centro nei pochi anni trascorsi dalla sua attivazione, nonché la collaborazione ricevuta da tutti gli operatori sanitari, evidenziano l'accresciuto interesse da parte del personale sanitario e dei cittadini nei confronti dell'attività di farmacovigilanza nella Campania.

Le segnalazioni spontanee di ADR costituiscono uno strumento di sorveglianza, relativamente al rapporto beneficio/rischio di un farmaco, tanto efficace quanto poco costoso. Purtroppo in Italia la farmacovigilanza, intesa come segnalazione spontanea di ADR, è poco praticata per una serie di motivi, che vedono in prima linea la scarsa formazione degli operatori sanitari coinvolti. In tale contesto risulta evidente il ruolo dei CRR come valido stimolo alla cultura clinica della segnalazione delle ADR. Lo stimolo alla segnalazione spontanea risulta indispensabile al fine di superare uno dei limiti di tale metodica che, come si è detto, è rappresentato dall'under-reporting, dovuto a una scarsa sensibilizzazione dei medici alla segnalazione, a una sottostima della dimensione del problema delle ADR, a una farmacovigilanza vissuta unicamente come adempimento burocratico.

L'attivazione dei CRR risulta ben integrata nel quadro del panorama nazionale e internazionale, in cui si spinge per lo sviluppo di un atteggiamento positivo nei riguardi della farmacovigilanza tra gli operatori sanitari, affinché la segnalazione del-

Solo un costante monitoraggio e una pronta segnalazione possono favorire una migliore conoscenza dei farmaci che utilizziamo e la valutazione dell'impatto globale sulla popolazione.

le ADR diventi una routine accettata e compresa e si possa raggiungere il gold standard indicato dall'OMS, che – come si è detto – per i Paesi con un buon sistema di rilevazione e con operatori sanitari attenti e preparati è di circa 300 segnalazioni di ADR per milione di abitanti ogni anno.

Il CRR rappresenta, pertanto, un insostituibile e utile mezzo per stimolare l'attività di segnalazione delle ADR, in quanto solo un costante monitoraggio e una pronta segnalazione possono favorire una migliore conoscenza dei farmaci che utilizziamo e la valutazione dell'impatto globale sulla popolazione. Inoltre, la costante attività di formazione, svolta dai CRR, consente ai medici operanti nelle strutture sanitarie pubbliche e private l'acquisizione di maggiori competenze gestionali, valutative e organizzative, tali da poter divenire riferimenti costanti, all'interno delle strutture in cui operano, nel campo della farmacovigilanza.

L'intera fase di raccolta, analisi e valutazione dei segnali di farmacovigilanza non raggiunge l'obiettivo di salvaguardia della salute pubblica se non è completata da una corretta divulgazione dei risultati. In quest'ottica i CRR si possono porre anche come fondamentale mezzo di diffusione di tali informazioni sia agli operatori sanitari sia ai cittadini, per far conoscere meglio i farmaci e creare una cultura del farmaco che induca una più appropriata utilizzazione.

In conclusione, i CRR per la farmacovigilanza distribuiti sul territorio nazionale, compreso anche quello attivo in Campania, possono rappresentare punti di riferimento nel nostro Paese per tutti i prodotti chimici utilizzati come farmaci, fitoterapici e cosmetici, allo scopo di garantire una maggiore sicurezza per il cittadino.

Bibliografia

- [1] Farmacovigilanza: definizione secondo l'Ufficio di Farmacovigilanza del Ministero della Salute. Marzo 2002.
- [2] Carné X, Arnaiz JA. Methodological and political issues in clinical pharmacology research by the year 2000. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;55(11-12):781-5.
- [3] D. Lgs 8 aprile 2003, n. 95, "Attuazione della Direttiva 2000/38/CE relativa alle specialità medicinali". *Gazzetta Ufficiale* n. 101, 3 maggio 2003.
- [4] Motola D, Vargiu A, Leone R, et al. Influence of regulatory measures on the rate of spontaneous adverse drug reaction reporting in Italy. *Drug Saf* 2008;31(7):609-16.
- [5] Edwards IR. Spontaneous reporting – of what? Clinical concerns about drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48(2):138-41.
- [6] Laporte JR, Capella D. The Spanish drug surveillance system. *Med Clin* 1994;103:335-6.
- [7] Cornelissen L, van Puijenbroek E, van Grootheest K. Expectations of general practitioners and specialist doctors regarding the feedback received after reporting an adverse drug reaction. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17(1):76-81.
- [8] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(2):239-45.
- [9] Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF, Teixeira F. Causality assessment of adverse drug reactions: comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel, according to different levels of imputability. *J Clin Pharm Ther* 2003;28(2):137-43.

L'utilizzo dei database amministrativi per la ricerca di base e la programmazione sanitaria: l'esperienza dell'ASL Salerno 2

Enrica Menditto¹ *, Anna Citarella¹, Simona Cammarota¹,
Carla Sabatella², Salvatore Riegler¹

¹ CIRFF, Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

² Coordinamento Farmaceutico ex ASL Salerno 2, Regione Campania

PAROLE CHIAVE

Database amministrativi
Storia sanitaria dei pazienti
Consumo delle risorse
sanitarie

Sommario

PREMESSE Attraverso il collegamento dei principali database amministrativi è possibile ricostruire la storia sanitaria dei pazienti per valutare il consumo delle risorse sanitarie.

SCOPO DELLO STUDIO Analizzando i database aziendali della farmaceutica è possibile, attraverso la misurazione e il monitoraggio di specifici indicatori, valutare le modalità di trattamento della popolazione, con l'obiettivo di fornire importanti e aggiuntive informazioni ai decisori pubblici per una consapevole programmazione degli investimenti in Sanità. Si possono in tal modo individuare interventi correttivi volti a ridurre gli sprechi e a migliorare l'efficienza di utilizzo delle risorse.

RISULTATI L'Azienda Sanitaria Salerno 2, avvalendosi della collaborazione di un centro di ricerca dotato di competenze specifiche nel settore della farmacoeconomia e farmacoutilizzazione, ha messo a punto una metodologia di analisi del flusso informativo relativo all'uso dei farmaci, al fine di renderlo funzionale al miglioramento qualitativo della programmazione sanitaria.

Introduzione

Il monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche rappresenta un efficace indicatore della qualità delle cure, quando la descrizione e l'analisi del profilo prescrittivo consentono di valutare il grado di razionalità di una terapia farmacologica. Per il suo utilizzo razionale il farmaco deve essere: efficace, sicuro, di formulazione qualitativamente adeguata, prescritto per l'indicazione appropriata e a un corretto dosaggio, disponibile al bisogno e a un costo sostenibile.

In tale contesto, la prescrizione farmaceutica non rappresenta solo un insieme di elenchi di farmaci e prezzi, ma un potenziale indice indiretto di informazioni molto più complesse e utili per la salute pubblica.

Una possibile fonte idonea alla valutazione delle modalità di utilizzo del trattamento farmacologico sono gli archivi amministrativi aziendali [1]. Tali archivi costituiscono una serie di fonti informative che vengono in origine realizzate in modo autonomo per specifici scopi dipartimentali, ma che spesso dispongono dei requisiti necessari per poter essere integrate tra loro. È infatti possibile, attraverso l'identificativo del paziente, effettuare collegamenti al fine di creare una banca dati di popolazione. Ciò permette di ricostruire, per ciascun assistito, il profilo analitico e cronologico dei trattamenti effettuati e delle risorse assorbite e, nel contempo, il modo in cui il paziente ha utilizzato le risorse a lui destinate. È possibile, così, valutare anche l'aderenza degli interventi terapeutici agli standard di efficacia terapeutica [2].

* Corrispondenza:

Enrica Menditto, CIRFF, Università degli Studi di Napoli "Federico II", via D. Montesano 49, 80131 Napoli, e-mail: enrica.menditto@unina.it

Seppur con alcune limitazioni, le banche dati amministrative offrono numerose opportunità di studio e di ricerca. La loro rappresentatività in termini di popolazione osservata consente di studiare la reale pratica clinica e i profili di utilizzo dei farmaci. Inoltre, la loro facile reperibilità e i limitati costi di riutilizzo rendono il metodo accessibile ed efficiente [3].

Gli studi osservazionali rappresentano sicuramente un importante strumento per la valutazione delle terapie farmacologiche nella pratica clinica [4]. Tali studi sono utili nella misurazione e valutazione dei processi terapeutici, degli esiti clinici e dell'allocazione delle risorse nelle popolazioni reali. Tra questi, gli studi di farmacoutilizzazione rivestono un ruolo particolarmente rilevante per la valutazione della qualità delle cure; le informazioni relative alla prevalenza, incidenza e durata della terapia sono infatti essenziali per un'efficace pianificazione sanitaria. Tali misure possono essere direttamente derivate, in maniera accurata, dalle informazioni contenute nelle banche dati farmaceutiche. È possibile derivare diverse misure di utilizzo di farmaci, tra cui il numero di utilizzatori (prevalenti), il numero di nuovi utilizzatori (incidenti), la durata di trattamento, la stagionalità, e ciò permette confronti tra farmaci e classi di farmaci, producendo un quadro completo delle modalità e dinamiche di impiego del farmaco nella popolazione [5,6]. Ulteriori indagini possono poi condurre a studi sull'aderenza alle terapie croniche nella pratica clinica, che consentono di valutare e confrontare i trattamenti farmacologici con gli standard di riferimento sulla base di alcune caratteristiche particolarmente rilevanti nelle malattie croniche, quali la persistenza, l'aderenza, la ciclicità del trattamento.

Va tuttavia evidenziato come la grande rappresentatività della popolazione disponibile nelle banche dati costituisca al tempo stesso un vantaggio e uno svantaggio. Infatti, mentre negli altri tipi di studi epidemiologici l'accuratezza nella raccolta e registrazione dei dati è sotto lo stretto controllo del ricercatore, l'archiviazione dei dati nei database amministrativi può essere eseguita in maniera acritica rispetto alle finalità di ricerca, vista la loro origine per fini contabili. Ciò può causare fenomeni di corruzione del dato. Inoltre, variazioni nell'hardware, nel software o nella pratica di codificazione possono nel tempo avere effetto sulla completezza e l'interpretazione di dati specifici [7].

È pertanto importante che coloro i quali effettuano lavori di ricerca, a partire da banche dati amministrative, comprendano le modalità con cui i dati sono stati generati. La collaborazione con quanti sono direttamente coinvolti nei vari step del processo di generazione dei dati potrebbe permettere di evitare errori e i bias che ne conseguono, realizzando a pieno il potenziale dei database [4].

Con il progressivo spostamento dei processi decisionali della Sanità pubblica in senso sempre più federale, diverse Regioni e Aziende Sanitarie hanno attivato un sistema di monitoraggio delle prescrizioni su base locale, con l'obiettivo di adottare le misure necessarie per il contenimento della spesa farmaceutica nell'ambito delle diverse ASL e di promuovere programmi per una maggiore appropriatezza della prescrizione. Alcune Regioni e diverse aziende si avvalgono per tali analisi di dati che forniscono, tuttavia, solo proiezioni su base locale (ASL) del consumo e della spesa farmaceutica. Chiaramente, questo tipo di analisi puramente economica non offre informazioni sulla tipologia dei pazienti che usano i vari farmaci, né sulla variabilità prescrittiva dei medici e dei Distretti, e non consente di pianificare strategie di Sanità pubblica atte a migliorare la performance terapeutica dei prescrittori e, di conseguenza, capaci di ridurre la spesa complessiva.

L'esperienza dell'ASL Salerno 2

Per realizzare un efficace sistema di governo del Servizio Sanitario a livello locale, l'Azienda Sanitaria di Salerno ha implementato un sistema informativo mirato a valutare i bisogni assistenziali della popolazione, i volumi e la tipologia delle prestazioni erogate e la relativa spesa, nonché a effettuare il monitoraggio, la valutazione e il controllo dell'utilizzo del farmaco quale parte di terapie "integrate", tanto per la prevenzione quanto per la cura di individui affetti da malattia o a rischio di svilupparla. A tale scopo ha anche intrapreso una collaborazione con il Centro Interdipartimentale di

È possibile derivare diverse misure di utilizzo di farmaci, tra cui il numero di utilizzatori (prevalenti), il numero di nuovi utilizzatori (incidenti), la durata di trattamento, la stagionalità.

Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF), dotato di competenze specifiche nel settore della farmacoeconomia e farmacoutilizzazione, istituito all'interno della Facoltà di Farmacia dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II" e riconosciuto quale centro di rilevanza regionale, con la finalità specifica di condurre studi di farmacoutilizzazione e di farmacoeconomia [8].

Organizzazione del flusso informativo

La creazione di un sistema informativo non può prescindere da un'attività preliminare di progettazione, atta a valutare e soddisfare i requisiti funzionali ai quali il sistema dovrà rispondere. Tali requisiti vanno definiti e concordati con i soggetti che esprimono la necessità del sistema informativo e ne promuovono la realizzazione.

Per stabilire un flusso di informazione che sia valido, efficiente ed efficace ai fini dell'analisi, è necessario implementare un sistema informativo che sia in grado di immagazzinare e rendere disponibili i dati. A sua volta, la creazione di un sistema informativo non può prescindere da un'attività preliminare di progettazione, atta a valutare e soddisfare i requisiti funzionali ai quali il sistema dovrà rispondere. Tali requisiti vanno definiti e concordati con i soggetti che esprimono la necessità del sistema informativo e ne promuovono la realizzazione [9].

Sulla base dei risultati ottenuti con l'attività di "specificazione dei requisiti di sistema", si è ritenuto di incentrare la struttura su due elementi principali: la Centrale Operativa (CO) e il Centro Elaborazione Dati (CED).

La CO è il luogo in cui convergono le ricette dalle farmacie dei Distretti Sanitari dell'ASL. Essa è strutturata in 7 postazioni di lavoro (una per ogni Distretto Sanitario dell'ASL, due postazioni dedicate per il Distretto di Salerno, più popoloso degli altri). A ogni postazione è associato un operatore, il quale, inserite le ricette all'interno dello scanner, si assicura che le stesse vengano correttamente caricate e lette. L'operatore, effettuata la lettura di un gruppo di schede, carica il gruppo successivo e procede alle operazioni di *verifica e validazione* dei dati letti dallo scanner, mediante raffronto con l'originale o con l'immagine di esso che è stata acquisita con l'ausilio di un apposito software. Terminata la fase di acquisizione, il risultato viene: 1) immagazzinato localmente presso la postazione di acquisizione; 2) al contempo, convogliato presso un server remoto al quale fa riferimento il CED. Tale operazione viene effettuata tramite connessione internet, e su rete LAN per ciò che concerne il conferimento tra le postazioni e il server (Fig. 1).

Le postazioni sono concentrate tutte in un unico luogo (presso la sede centrale dell'ASL). Il CED, ove i dati vengono convogliati e anonimizzati, ha sede presso il CIRFF. Tutte le macchine sono in grado di garantire la conservazione dei dati ottenuti in maniera sicura e con elevata *fault tolerance*. Il server, tramite il collegamento a internet, è in grado di effettuare la ricezione dei dati acquisiti dalle postazioni ed eventuali attività di monitoraggio remoto.

All'interno dello stesso server i dati di prescrizione vengono incrociati, tramite una tecnica di record linkage, ad altre banche dati. I database di supporto sono la banca dati Farmaci (nello specifico Farmadati), che contiene i dati descrittivi delle singole specialità medicinali, la banca dati del Drug Utilization Research Group (DURG-Italia), che contiene le informazioni relative all'ATC e alla Defined Daily Dose (DDD) dei farmaci, le banche dati anagrafiche dei medici, degli assistiti e delle farmacie, gli indicatori ISTAT (Fig. 2). Tale sistema permette di effettuare un'analisi dei dati dal punto di vista sia amministrativo sia epidemiologico. Infatti, il ribaltamento dell'informazio-

Figura 1
Struttura del sistema informativo

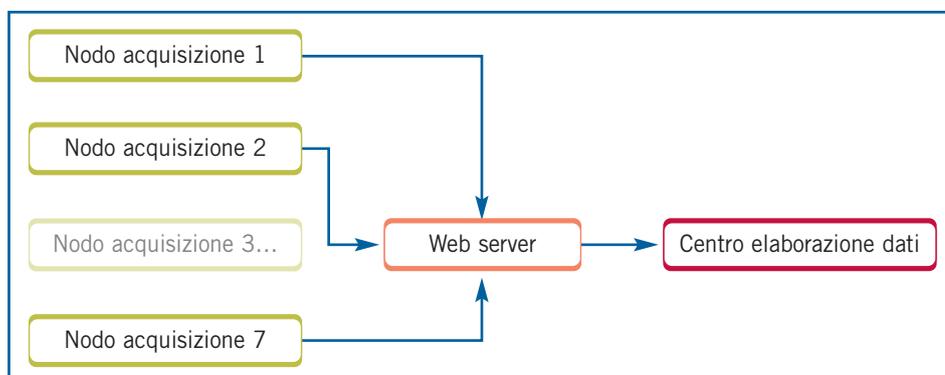
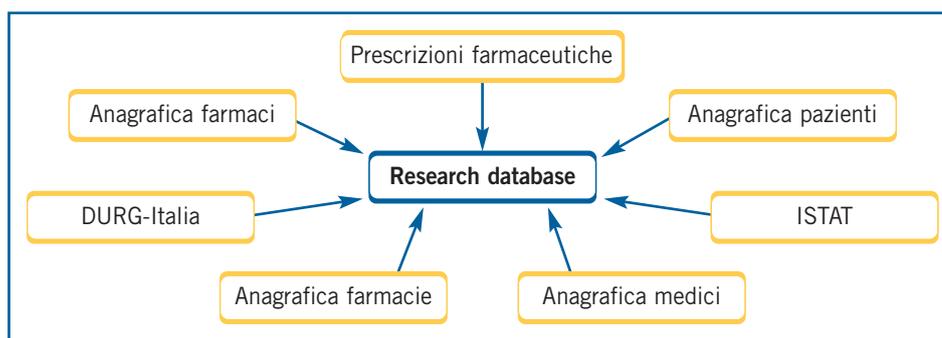


Figura 2
Banche dati integrate
nel sistema



ne dal farmaco al paziente costituisce un criterio di attribuzione dei costi che non modifica la spesa complessiva, ma risulta essenziale per valutare l'aderenza degli interventi terapeutici agli standard di efficacia, poiché consente di analizzare le modalità di utilizzo delle risorse destinate al paziente stesso [2].

Qualità dei dati

Particolare attenzione è rivolta al tipo di controlli necessari a garantire una buona qualità dell'informazione. Pertanto, prima di effettuare le analisi si procede a una validazione dei dati contenuti nel flusso.

Tale *validazione* avviene a due livelli.

1. *Controllo di correttezza formale*: a questo livello il sistema provvede a verificare che il dato acquisito sia esente da errori strutturali e di tipizzazione. Vengono verificate le seguenti caratteristiche:
 - *aderenza allo schema di struttura dei tracciati record* (per esempio, formato, tipo, lunghezza e schema di codifica del campo);
 - *consistenza del campo* (per esempio, aderenza alle regole di generazione per i codici fiscali, controllo di struttura dei codici a barre).
2. *Controllo di coerenza*: a questo livello il sistema, filtrati i dati formalmente scorretti, provvede a verificarne la validità intrinseca rispetto alla banca dati di riferimento. Vengono, pertanto, effettuate una serie di verifiche:
 - *confronto dei codici fiscali acquisiti con l'anagrafe degli assistiti*;
 - *confronto dei codici a barre delle ricette con i dati di rilascio dei ricettari*;
 - *confronto dei codici MinSan dei farmaci con il database Farmadati, costantemente aggiornato al fine di verificarne la corretta lettura e la correttezza del prezzo rilevato*.

La combinazione dei due livelli di validazione consente di garantire che le analisi verranno effettuate su dati:

- corretti;
- consistenti;
- coerenti.

La restante parte dei dati viene comunque utilizzata per fornire stime di accuratezza sul dato elaborato, fornendo un feedback interno al sistema sulla qualità del processo di acquisizione. Ciò consente di intervenire in maniera tempestiva laddove vengano riscontrate criticità sulla qualità del dato, mediante l'identificazione immediata della fase del processo di importazione dei dati in cui si è verificato il problema.

Oltre ai controlli inerenti la natura e la correttezza intrinseca del dato, vengono altresì effettuati controlli di *coerenza storica* del dato importato, al fine di porre in luce eventuali anomalie che scaturiscano dal confronto del dato appena importato con quelli già esistenti nel sistema. Le anomalie evidenziate in tale sede possono fornire spunto per ulteriori analisi e accertamenti atti a identificarne la causa ed evidenziarne i dettagli.

Tipologia di reportistica prodotta

L'elaborazione dei dati, attraverso un sistema di reportistica aziendale omogenea, con cadenza mensile, rende possibile la fruizione degli stessi da parte di tutti i soggetti deputati al controllo e alla programmazione sanitaria in Azienda, al fine di migliorare

Una reportistica che soddisfi i bisogni informativi dell'Azienda, per essere efficace, deve essere sia periodica e tempestiva sia semplice e comprensibile; inoltre, pur contenendo tutte le informazioni rilevanti sulla prescrizione stessa, è necessario che sia esaustiva e confrontabile in modo valido con realtà simili.

le strategie di intervento in risposta ai bisogni di salute e in base alla mission delle diverse strutture aziendali.

Una reportistica che soddisfi i bisogni informativi dell'Azienda, per essere efficace, deve essere sia periodica e tempestiva sia semplice e comprensibile; inoltre, pur contenendo tutte le informazioni rilevanti sulla prescrizione stessa, è necessario che sia esaustiva e confrontabile in modo valido con realtà simili.

La *tempestività* nella produzione della reportistica è fondamentale per poter evidenziare eventuali criticità e intervenire nel momento stesso in cui tale criticità si sta verificando, in modo da prevedere/attuare immediate strategie correttive.

La *periodicità* del dato è importante per poter confrontare l'andamento della prescrizione in archi temporali congrui e per valutare gli effetti di eventuali interventi.

La *semplicità* dello strumento deve garantire una consultazione rapida, agevole e di univoca interpretazione: devono, perciò, essere contenute informazioni sintetiche sull'andamento prescrittivo di tutte le classi di farmaci per consentire di esplorare in modo completo la prescrizione e coglierne eventuali anomalie su cui eseguire approfondimenti.

La *comprensibilità* rappresenta l'elemento forse più delicato, in quanto non sempre agevole per chi consulta una reportistica informatica, anche se di alto valore scientifico.

Ciò premesso, usando compiutamente la reportistica è possibile confrontare, nell'ambito della stessa Azienda, gli indicatori fra diverse realtà aziendali, fra medici prescrittori, fra periodi differenti e analizzare la prescrizione farmaceutica in termini sia di quantità di farmaci prescritti sia di spesa e di utilizzatori.

La reportistica è in grado di fornire, in sintesi:

- informazioni confrontabili all'interno dell'ASL (relative all'intera ASL, ai singoli Distretti e ai medici prescrittori);
- informazioni relative al profilo demografico dei pazienti trattati farmacologicamente;
- informazioni relative al comportamento dei prescrittori.

Essa viene poi integrata con approfondimenti per le categorie terapeutiche di maggiore rilevanza clinica. Tali analisi possono infatti fornire possibili chiavi di lettura legate all'appropriatezza d'uso, in funzione sia delle caratteristiche demografiche degli utilizzatori sia della durata di terapia attesa in base ai dati di prescrizione. Ulteriori approfondimenti riguardano la popolazione di età superiore a 65 anni, di cui viene descritto l'andamento dei principali indici di prescrizione e di intensità d'uso (spesa, DDD/1.000 abitanti/die, prevalenza d'uso) per fascia d'età e sesso. Il profilo prescrittivo della popolazione anziana viene effettuato, inoltre, in termini di complessità assistenziale, come numero di molecole differenti assunte da ogni paziente.

Il report viene prodotto su base mensile e inviato in formato elettronico a tutte le strutture indicate dall'ASL, proprio al fine di incentivare gli approfondimenti più utili alla mission di ciascuna struttura, così che possano supportare le attività di gestione e di programmazione aziendale.

Limiti del sistema

Il principale limite delle banche dati amministrative è la mancanza di informazioni relative alla diagnosi e ai parametri clinici dei pazienti. È però possibile andare a completare le informazioni contenute in tali banche dati, in funzione delle specifiche esigenze di analisi e studio, con i dati della Medicina di Base. Ciò comporta una serie di problematiche gestionali, legate soprattutto alla volontà di collaborazione degli utenti. Appunto per questo vengono sviluppati, di volta in volta, specifici protocolli di studio su tematiche di particolare rilevanza che prevedano l'integrazione e la collaborazione di più attori.

Discussione

L'uso di sistemi informativi e di indicatori che siano in grado di monitorare sistematicamente le modalità di utilizzazione dei farmaci e la frequenza prescrittiva nei pazienti, oltre che il consumo e la spesa farmaceutica pro capite, rappresenta un aspetto di primaria importanza ai fini di una migliore programmazione sanitaria. La programmazione e il controllo dell'attività prescrittiva vanno effettuati in funzione di obiettivi di

appropriatezza ed efficacia terapeutica, pertanto è necessario evitare che il farmaco venga considerato solo una voce di costo. Parlare di appropriatezza prescrittiva vuol dire non soltanto valutare se un farmaco è prescritto secondo l'indicazione terapeutica (farmaco giusto per il problema clinico giusto), ma anche se è prescritto per il paziente giusto; a questo punto entrano in gioco, oltre alla malattia specifica, le comorbidità, le interazioni con altri farmaci assunti, l'età, lo stile di vita e, ancora, il profilo di sicurezza, i costi. Un'altra variabile importante da considerare riguarda l'aderenza e la persistenza alla terapia nella pratica quotidiana. Numerosi studi hanno dimostrato come l'aderenza ai trattamenti dei pazienti affetti da malattie di tipo cronico sia spesso inferiore al 60% [10]. Poiché la corretta utilizzazione è sicuramente un requisito fondamentale per l'efficacia di un trattamento, la mancata adesione non permette di ottenere i risultati attesi. Ciò non soltanto determina un fallimento terapeutico, indipendente dal farmaco stesso, ma, nel lungo periodo, implica un incremento del rischio di eventi indotti dal non adeguato controllo della malattia e un aumento dei costi associati all'assistenza ospedaliera.

Nell'ottica del processo di decentramento della gestione della Sanità che caratterizza il nostro Paese, diventa indispensabile incentivare le applicazioni territoriali degli studi di farmacoutilizzazione, al fine di ottenere informazioni utili a tipizzare gli interventi sanitari secondo le caratteristiche e i bisogni delle diverse aree geografiche. Nell'attuale panorama italiano esistono diverse criticità per la realizzazione di queste valutazioni, le cui maggiori cause sono rappresentate dall'assenza di adeguati sistemi informativi e dalla mancanza di una sistematica, uniforme e condivisa metodologia che definisca chiaramente gli obiettivi, gli indicatori e gli standard di riferimento. La complessità di tali valutazioni richiede, inoltre, che siano create le condizioni per una effettiva multidisciplinarietà e un'integrazione a tutti i livelli tra gli attori interessati. La stretta collaborazione tra Università, enti pubblici e operatori della Sanità, coinvolti a vari livelli, potrebbe permettere di sperimentare modelli operativi che, avvalendosi delle specifiche competenze di ciascun soggetto, siano in grado di produrre informazioni utili a promuovere un più appropriato utilizzo delle risorse destinate alla tutela della salute.

Nell'ottica del processo di decentramento della gestione della Sanità che caratterizza il nostro Paese, diventa indispensabile incentivare le applicazioni territoriali degli studi di farmacoutilizzazione.

Bibliografia

- [1] Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther* 1999;21(6):1074-90.
- [2] Motheral BR, Fairman KA. The use of claims databases for outcomes research: rationale, challenges, and strategies. *Clin Ther* 1997;19(2):346-66.
- [3] Birnbaum HG, Cremieux PY, Greenberg PE, LeLorier J, Ostrander JA, Venditti L. Using healthcare claims data for outcomes research and pharmaco-economic analyses. *Pharmacoeconomics* 1999;16(1):1-8.
- [4] Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol* 2005;58(4):323-37.
- [5] Hallas J. Drug utilization statistics for individual-level pharmacy dispensing data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14(7):455-63.
- [6] Hallas J, Størvring H. Templates for analysis of individual-level prescription data. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98(3):260-5.
- [7] Hennessy S, Bilker WB, Weber A, Strom BL. Descriptive analyses of the integrity of a US Medicaid claims database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12(2):103-11.
- [8] BURC. Bollettino Ufficiale della Regione Campania 2005;(9).
- [9] Black N. Developing high quality clinical databases. *BMJ* 1997;315(7105):381-2.
- [10] Mazzaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MC, et al. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. *J Hypertens* 2005;23(11):2093-100.

SELEZIONE DALLA LETTERATURA

Elena Tragni *

SEFAP, Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Università degli Studi di Milano

Ictus: differenze negli esiti e nelle cure tra uomini e donne

Sono recentemente state pubblicate sulla rivista *Stroke* le ultime ricerche sulle disparità del trattamento e degli esiti dell'ictus nelle donne rispetto agli uomini.

Una review sistematica [1], che ha raccolto 98 articoli da 19 Stati sulle differenze di genere nell'epidemiologia dell'ictus, ha confermato che l'evento cerebrovascolare è generalmente più diffuso tra gli uomini, ma si manifesta in forma più grave nelle donne (Tabb. 1 e 2).

In un editoriale di accompagnamento [2], Kurth e Bousser sottolineano la tempestività delle ricerche: le proiezioni indicano che la prevalenza e l'incidenza di ictus au-

menteranno entro il 2020 in entrambi i sessi, ma più marcatamente nelle donne. Entro il 2050 la mortalità per ictus tra le donne sarà superiore del 30% a quella tra gli uomini. Gli autori evidenziano che le manifestazioni cliniche dell'ictus sono le stesse in entrambi i sessi, così come il trend di aumento del rischio dell'evento con l'avanzare dell'età. Vi sono però determinati sottotipi di ictus e situazioni specifiche in cui è rilevabile una differenza di genere e dove si possono concentrare gli sforzi per sviluppare strategie volte a contenere il rischio e a rendere le persone consapevoli e attente a specifici fattori di rischio, con l'obiettivo e la speranza di ridurre incidenza, severità e conseguenze della patologia cerebrovascolare.

Tabella 1 Tassi di prevalenza uomini/donne in diverse popolazioni

Studio	N. di ictus U/D	Rapporto U/D	Prevalenza di ictus** (U/D)	IC 95%
Auckland 1981; 1991-1992*.a	3.116/3.261	0,96	1,37	1,30-1,45
Sicilia, tre aree, 1987 ^b	82/77	1,06	(1,29)	
Stati Uniti, quattro regioni, 1989-1990*.c	87/50	1,74	2,17	1,53-3,07
Rotterdam 1990-1993*.d	115/140	0,82	1,62	1,24-2,11
North Yorkshire, UK, 1991 ^e			(1,13)	
Junín, Argentina, 1991 ^f	68/44	1,55	(2,14)	
L'Aquila, Italia, 1992*.g	43/32	1,34	1,78	1,14-2,79
Newcastle, UK, 1993*.h	61/52	1,17	1,40	0,87-2,24
Spagna, sette aree, 1994*.i	331/384	0,86	1,34	1,12-1,59
Zaragoza, Spagna, 1996*.d	120/146	0,82	1,35	1,02-1,78
Vecchiano, Italia, 2001*.l	82/64	1,28	1,65	1,18-2,29
Taiwan, 2001 ^m	130/59	2,20	(2,03)	
Singapore 2001-2003*.n	311/270	1,15	1,71	1,42-2,07
Dato aggregato	4.546/4.579	0,99	1,41	1,35-1,48

U/D = uomini/donne.

* Studi inclusi nella valutazione aggregata.

** Tra parentesi i valori non corretti per la popolazione.

^a Bonita R, et al. *Stroke* 1997;28:1898-902.

^b Reggio A, et al. *Neuroepidemiology* 1996;15:92-102.

^c Mittelmark MB, et al. *Am J Epidemiol* 1993;137:311-7.

^d Di Carlo A, et al. *Neurology* 2000;54:S28-33.

^e Geddes JM, et al. *J Epidemiol Community Health* 1996;50:140-3.

^f Melcon CM, et al. *Neuroepidemiology* 2006;27:81-8.

^g Prencipe M, et al. *Stroke* 1997;28:531-6.

^h O'Mahony PG, et al. *J Public Health Med* 1999;21:166-71.

ⁱ Boix R, et al. *BMC Neurol* 2006;6:36.

^l Orlandi G, et al. *Eur J Epidemiol* 2003;18:879-82.

^m Lin HC, et al. *J Urban Health* 2007;84:604-14.

ⁿ Venketasubramanian N, et al. *Stroke* 2005;36:551-556.

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

Tabella 2 Comorbidità, età, gravità dell'ictus alla prima manifestazione dell'evento e tassi di fatalità a 30, 90 e 180 giorni in pazienti visitati nei 5 anni precedenti l'evento

	Donne	Uomini
N. ictus incidenti	519	413
Morbilità prima dell'ictus		
• Diabete mellito (%)	25	28
• Malattie cardiovascolari (%)	34	39
• Fibrillazione atriale (%)	16	14
• Pressione sistolica (mmHg)	155 ± 27	149 ± 25
• Trattamento antipertensivo (%)	49	41
• Fumo (%)	22	28
• Cancro* (%)	16	18
• Età alla data indice (anni)**	75 ± 11	71 ± 10
Gravità dell'ictus		
• Fatale/severo (%)	29	21
• Morte entro 30 giorni (%)	21	15
• Morte entro 90 giorni (%)	27	20
• Morte entro 180 giorni (%)	30	23

Valore di p aggiustato per l'età: * p ≤ 0,01; ** p ≤ 0,001.

In uno degli studi [3], un gruppo di ricercatori del Framingham Heart Study, coordinati da Petrea, ha osservato i dati di 1.136 casi incidenti di ictus in 56 anni di follow-up, 638 dei quali occorsi a donne. Le donne erano significativamente più vecchie degli uomini al momento del primo ictus (età media 75,1 anni vs 71,1 anni; p < 0,001). Inoltre, avevano un maggior rischio di ictus rispetto agli uomini dopo gli 85 anni, al contrario di quanto osservato nelle altre fasce d'età. Non c'erano differenze in sottotipo di ictus, gravità o tassi di fatalità, ma le donne erano significativamente più colpite da disabilità, prima dell'ictus e nella fase acuta, in funzioni quali vestirsi (59% vs 37%), lavarsi (57% vs 34%), spostarsi dal letto alla sedia (59% vs 35%). A 3 e 6 mesi dall'ictus, le donne erano ancora significativamente in condizioni di maggiore disabilità, con più alta frequenza vivevano da sole e avevano una possibilità 3,5 volte superiore di es-

sere affidate a cliniche specializzate. I ricercatori hanno concluso che queste differenze possono condurre a nuove strategie di prevenzione dell'ictus e riabilitazione post-evento sesso-specifiche, orientando verso le donne l'arruolamento nei trial clinici di prevenzione dell'ictus.

Uno studio [4] condotto da Stuart-Shor et al., che ha esaminato le differenze di genere nella sintomatologia dell'ictus in 1.107 pazienti, ha osservato che le donne ricoverate mostravano una minor frequenza di utilizzo di acido acetilsalicilico o statine rispetto agli uomini; inoltre, più spesso riportavano almeno un sintomo prodromico, anche se non vi erano differenze di genere relativamente a specifici sintomi somatici (Tab. 3).

In un altro degli studi pubblicati [5], il gruppo di ricerca di Reeves ha esaminato i dati del database Get With The Guidelines-Stroke per identificare le differenze relative al sesso nella qualità delle cure in 383.318 uomini e don-

Tabella 3 Storia medica e farmaci al ricovero in 608 donne e 499 uomini ospedalizzati per ictus

	Donne		Uomini		Valore di p età-standardizzato
	N.	Percentuale età-standardizzata	N.	Percentuale età-standardizzata	
Storia medica					
• Ipertensione	429	70,4	341	67,3	0,27
• Dislipidemia	202	34,4	205	39,2	0,10
• Diabete	150	25,9	176	33,9	0,004
• Arteropatia coronarica	133	21,4	161	34,8	< 0,001
• Infarto miocardico	66	10,4	77	15,4	0,013
• Ictus	145	23,5	134	28,5	0,061
• Fibrillazione atriale	160	23,8	102	22,7	0,66
• Fumo	68	12,6	94	16,2	0,083
Farmaci al ricovero					
• Acido acetilsalicilico	236	38,8	230	46,2	0,014
• Diuretici	104	16,5	57	11,4	0,015
• Statine	138	23,9	190	38,0	< 0,001
• Warfarin	59	9,5	12	11,9	0,19

ne presentatisi con ictus ischemico acuto in 1.139 ospedali. Questo parametro è stato valutato tramite 7 misure di performance e una misura complessiva di “cure senza difetti”. Le 7 misure di performance, selezionate dal programma GWTG-Stroke come target primari per valutare i miglioramenti nei parametri relativi alla qualità della gestione sanitaria dell'ictus, sono state utilizzate per confrontare la qualità delle cure nei pazienti di entrambi i sessi ricoverati per ictus.

Le misure di performance utilizzate in acuto sono:

- attivatore tissutale del plasminogeno IV in pazienti arrivati entro 2 ore dalle prime manifestazioni dei sintomi;
- terapia antitrombotica entro 48 ore dall'ospedalizzazione;
- profilassi della trombosi venosa profonda entro 48 ore dall'ospedalizzazione.

Le misure di performance utilizzate alla dimissione sono le seguenti:

- terapia antitrombotica;
- anticoagulanti per la fibrillazione atriale;
- trattamento ipocolesterolemizzante se C-LDL > 100 mg/dL o C-LDL non noto;
- counseling o trattamento per l'interruzione del fumo.

Reeves et al. riportano che le donne erano più anziane e più frequentemente arrivavano in ospedale in ambulanza, rispetto agli uomini. Inoltre, avevano maggiori probabilità di riportare in anamnesi storia di fibrillazione atriale e di ipertensione, mentre più raramente riferivano storia di malattie cardiache e dislipidemia, oppure abitudine al fumo. Sebbene le differenze di genere nelle misure di performance individuali fossero relativamente modeste, è consistente il dato che indica per le donne una minore probabilità di ricevere cure rispetto agli uomini. Nelle donne le cure appropriate erano meno frequenti (66,3% vs 71,1% negli uomini), così come la dimissione ospedaliera con la possibilità di tornare a casa (41,0% vs 49,5%) (Tab. 4). Sono ora necessari ulteriori studi per identificare cause e conseguenze di queste differenze sesso-dipendenti.

Bibliografia

- [1] Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 2009;40(4):1082-90.

Tabella 4 Associazione tra caratteristiche demografiche, cliniche, relative all'ospedale e ai ricoveri per ictus, distinte per sesso

Variabile	Livello	Totale		Uomini		Donne		p
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Totale		383.318	100	181.612	47,4	201.706	52,6	
Età (anni)	Mediana	73,0		70,0		77,0		*
	Media	71,0		68,5		73,3		
Arrivo in ospedale	Ambulanza	224.386	58,5	103.108	56,8	121.278	60,1	*
	Altro	124.297	32,4	61.869	34,0	62.428	31,0	
	Non noto	34.635	9,0	16.635	9,2	18.000	8,9	
Storia medica	Fibrillazione atriale	68.974	18,1	28.167	15,6	40.807	20,4	*
	Ictus o TIA progressi	115.923	30,4	53.368	29,6	62.555	31,2	*
	IM	105.931	27,8	57.791	32,0	48.140	24,0	*
	Stenosi carotidea	17.179	4,5	9.183	5,1	7.996	4,0	*
	Diabete mellito	114.609	30,1	56.176	31,1	58.433	29,1	*
	Vasculopatia periferica	19.558	5,1	10.337	5,7	9.221	4,6	*
	Ipertensione	283.188	74,3	129.810	71,9	153.378	76,5	*
	Dislipidemia	137.407	36,1	68.830	38,1	68.577	34,2	*
Fumo	73.303	19,2	42.815	23,7	30.488	15,2	*	
Tipo di ospedale	Universitario	235.696	61,5	113.110	62,3	122.586	60,8	*
	Non universitario	142.946	37,3	66.313	36,5	76.633	38,0	
N. di letti	Mediana	379.229	380,0	179.718	382,0	199.511	375,0	*
	Media		448,0		453,5		443,0	
N. di dimissioni dopo ictus	0-100	30.918	8,1	14.125	7,8	16.793	8,3	*
	101-300	142.988	37,3	67.519	37,2	75.469	37,4	
	> 300	151.383	39,5	72.389	39,9	78.994	39,2	
	Non noto	58.029	15,1	27.579	15,2	30.450	15,1	
Stato postdimissione	Morte	21.426	5,6	9.360	5,2	12.066	6,0	*
	Casa	172.607	45,0	89.959	49,5	82.648	41,0	*
	Strutture specialistiche	77.970	20,3	29.590	16,3	48.380	24,0	
	Strutture riabilitative	80.167	20,9	38.780	21,4	41.387	20,5	
	Case di riposo	12.679	3,3	4.224	2,3	8.455	4,2	
	Stroke unit	11.081	2,9	5.871	3,2	5.210	2,6	
Altro	7.388	1,9	3.828	2,1	3.560	1,8		
Durata del ricovero (giorni)	Mediana	4,0		4,0		4,0		
	Media	5,8		5,8		5,8		

* p ≤ 0,0001.

Legenda: IM = infarto miocardico progressivo.

- [2] Kurth T, Bousser MG. Stroke in women: an evolving topic. *Stroke* 2009;40(4):1027-8.
- [3] Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA. Gender differences in stroke incidence and post-stroke disability in the Framingham Heart Study. *Stroke* 2009;40(4):1032-7.
- [4] Stuart-Shor EM, Wellenius GA, Delioiacono DM, Mittleman MA. Gender differences in presenting and prodromal stroke symptoms. *Stroke* 2009;40(4):1121-6.
- [5] Reeves MJ, Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, Schwamm LH. Get With The Guidelines-Stroke Steering Committee & Investigators. Quality of care in women with ischemic stroke in the GWTG program. *Stroke* 2009;40(4):1127-33.

Pattern di utilizzo degli inibitori della pompa protonica negli adulti e negli anziani: costo-efficacia e sicurezza

Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. **Overutilization of proton pump inhibitors: a review of cost-effectiveness and risk.**

Am J Gastroenterol 2009;104(2 Suppl):S27-32.

Introduzione

La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) è una condizione cronica e recidiva comune, associata a un rischio significativo di morbidità e di mortalità potenziale da complicazioni risultanti, quali l'esofago di Barrett e l'adenocarcinoma esofageo. In base a dati americani del 2000, la MRGE era responsabile di costi diretti e indiretti pari a 9,8 miliardi di dollari. I dati di popolazione dell'ultimo decennio hanno mostrato una prevalenza di bruciore e rigurgiti rispettivamente del 42% e del 28%, e altri studi confermano che fino al 40% degli americani adulti ha sperimentato il bruciore su base mensile.

I pazienti con MRGE riportano generalmente diminuzione della qualità di vita correlata alla salute, della produttività lavorativa e del benessere psicologico.

Risultati della revisione

Gli inibitori della pompa protonica (*Proton Pump Inhibitors*, PPI) sono superiori agli antagonisti dei recettori istaminergici H₂ nel trattamento della MRGE e dell'esofagite erosiva. La terapia antisecretiva, tuttavia, è responsabile di una spesa significativa negli Stati Uniti, e comprende sia le formulazioni da banco (OTC) sia quelle su prescrizione medica. Inoltre, dati recenti descrivono rischi potenziali associati all'uso a lungo termine di questa classe di farmaci, tra cui variazioni della biodisponibilità di medicine di uso comune, carenza di vitamina B12, diarrea da *Clostridium difficile*, polmoniti contratte in comunità e fratture femorali (Tab. 1). Per tali ragioni, è imperativo somministrare la dose più bassa di farmaco necessaria a raggiungere il target terapeutico desiderato. Ciò può implicare un utilizzo, nella MRGE, della terapia con PPI al bisogno, o con periodi di riduzione del dosaggio o di interruzione.

I PPI rappresentano anche i farmaci più comunemente prescritti per la profilassi dell'ulcera da stress (*Stress Ul-*

cer Prophylaxis, SUP), malgrado questa indicazione sia scarsamente supportata dalle evidenze. Ad aggravare il problema è l'evidenza che i pazienti che ricevono erroneamente i PPI per la cura della SUP vengono spesso dimessi con una terapia a lungo termine.

Per assicurare un utilizzo appropriato di questi farmaci, con conseguente minimizzazione del rischio e ottimizzazione del rapporto costo/efficacia, sarebbero auspicabili alcuni interventi, quali una limitazione dell'uso nella SUP al di fuori del contesto della cura intensiva, la revisione attenta delle cartelle cliniche per assicurarsi che i pazienti ospedalizzati non vengano dimessi con l'indicazione di continuare la terapia con PPI senza una motivazione appropriata, suggerimenti del farmacista, all'atto della dispensazione, a diminuire gradualmente l'assunzione.

George CJ, Korc B, Ross JS.

Appropriate proton pump inhibitor use among older adults: a retrospective chart review.

Am J Geriatr Pharmacother 2008;6:249-54.

Introduzione

I PPI sono ampiamente utilizzati, ma spesso senza una chiara indicazione. L'uso non appropriato suscita particolare preoccupazione negli anziani che hanno comorbidità multiple e assumono più farmaci, con conseguente aumento del rischio di reazione avversa (*Adverse Drug Reaction*, ADR). L'obiettivo dello studio era esaminare l'appropriatezza d'impiego dei PPI nella pratica geriatrica sul territorio e l'associazione tra le caratteristiche di pazienti particolari e l'uso corretto di questi farmaci.

Metodi

È stata condotta, da parte di un'Unità Geriatrica Ambulatoriale di un centro medico universitario, una revisione retrospettiva delle cartelle cliniche di un gruppo di anziani residenti in comunità, di età ≥ 65 anni, identificati in modo casuale e in terapia corrente con PPI (fino ad agosto 2006). L'end point primario era l'appropriatezza d'uso dei PPI, classificata come uso indicato, possibilmente indicato, non indicato, sulla base delle indicazioni della Food and Drug Administration e delle linee guida nazionali di gastroenterologia.

Risultati

Dei circa 2.500 pazienti selezionati, 702 (28%) avevano una prescrizione corrente per un PPI. Sono state selezionate in modo random 110 cartelle cliniche per la revisione, di cui 10 sono state escluse perché non rispondenti ai criteri predefiniti. Il campione era per il 79% di sesso femminile e per il 46% di bianchi, con un'età media di 82,8 anni (range 66-99 anni).

L'uso di PPI era indicato nel 64% di questi pazienti, possibilmente indicato nel 7% e non indicato nel 22%. Confrontato con l'uso indicato, l'uso non indicato era associato significativamente ad assunzioni di durata inferiore a un anno (rischio relativo 2,20; IC 95% 1,00-4,86; p = 0,05),

Tabella 1 Rischi associati all'uso dei PPI

Studio	Disegno dello studio	Risultato	OR
Valuck et al. (1)	Caso-controllo	PPI > 12 mesi associato a deficienza di vitamina B12; nessuna associazione per l'uso a breve termine	4,0
Leonard et al. (2)	Review sistematica	Rischio di CDAD associato all'uso di AST Rischio di infezioni enteriche da <i>Salmonella</i> e <i>Campylobacter</i> Rischio di infezioni enteriche in pazienti che assumono PPI Rischio di infezioni enteriche in pazienti che assumono H ₂ Ra	1,94 (totale) 2,55 3,33 2,03
Dial et al. (3)	Caso-controllo su base di popolazione	Rischio di CDAD associato all'uso corrente di PPI	2,9
Dial et al. (4)	Di coorte	CDAD associata all'uso corrente di PPI CDAD associata all'assunzione di 3 o più antibiotici CDAD associata al ricovero in ospedale	2,1 2,1 4,1
	Caso-controllo	CDAD associata al sesso femminile CDAD associata a precedente insufficienza renale CDAD associata a ricovero nei 3 mesi precedenti	2,1 4,3 2,7
Jayatilaka et al. (5)	Caso-controllo	CDAD associata alla profilassi dell'ulcera da stress	2,75
Laheij et al. (6)	Caso-controllo innestato	CAP per 100 anni-persona con l'uso di PPI CAP per 100 anni-persona con l'uso di H ₂ RA CAP per 100 anni-persona senza AST	2,5 2,3 0,6
Gulmez et al. (7)	Caso-controllo su base di popolazione	Rischio di CAP con l'uso corrente di PPI Nessun rischio associato all'uso di H ₂ RA o all'uso pregresso di PPI Inizio della terapia con PPI 0-7 giorni prima della diagnosi di CAP Rischio di CAP quando i PPI vengono assunti mesi o anni prima della diagnosi	1,5 5,0 1,3
Yang et al. (8)	Caso-controllo	Aumentato rischio di frattura del femore con PPI ad alto dosaggio e a lungo termine	2,65
Vestergaard et al. (9)	Caso-controllo	Terapia recente con PPI associata ad aumentato rischio di frattura del femore	1,45

Legenda: PPI = inibitori della pompa protonica; OR = odds ratio; AST = terapia antisecretoria; CAP = polmonite acquisita in comunità; CDAD = diarrea associata a *Clostridium difficile*; H₂RA = antagonisti del recettore H₂ dell'istamina.

1. Valuck RJ, et al. J Clin Epi 2004;57:422-8.
2. Leonard J, et al. Am J Gastroenterol 2007;102:2047-56.
3. Dial S, et al. JAMA 2005;294:2989-95.
4. Dial S, et al. CMAJ 2004;171:33-8.
5. Jayatilaka S, et al. Ann Clin Lab Sci 2007;37:241-7.
6. Laheij RJF, et al. JAMA 2004;292:1955-60.
7. Gulmez SE, et al. Arch Int Med 2007;167:950-5.
8. Yang YX, et al. JAMA 2006;296:2947-53.
9. Vestergaard P, et al. Calcif Tissue Int 2006;79:76-83.

Tabella 2 Indicazioni per l'uso dei PPI (N = 100)

Categoria	N.
Uso indicato	64
• Malattia da reflusso gastroesofageo	26
• Ernia iatale	17
• Bruciore dispeptico	7
• Ulcera peptica	6
• Esofago di Barrett/esofagite	5
• Gastrite	2
• Profilassi in terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei	1
Uso possibilmente indicato	7
• Tosse	2
• Disgeusia	1
• Raucedine	1
• Dolori addominali	1
• Uso concorrente di farmaci antinfiammatori non steroidei	1
• Uso concorrente di steroidi	1
Uso non indicato	29

mentre non era correlato con età, sesso femminile, razza non bianca o inizio della terapia in corso di ospedalizzazione (Tab. 2).

Conclusioni

Circa il 30% dei pazienti cui viene prescritto un PPI nella pratica geriatrica non ha alcuna indicazione documentata per tale uso.

Dati italiani relativi all'appropriatezza d'uso e al consumo degli inibitori della pompa protonica

OSMED

L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2007.

Inquadramento del problema

La dispepsia rappresenta uno dei sintomi più frequenti (~20-30%) nella popolazione adulta, sebbene solo in una limitata parte dei casi si possa associare a lesioni d'organo, come l'ulcera peptica gastroduodenale o la malattia da reflusso gastroesofageo. La prevalenza della MRGE nella popolazione generale – difficile da stimare poiché solo i pazienti più gravi si rivolgono al medico – varia dal 2 al 26%; aumenta quando vengono indagati campioni selezionati, come per esempio quelli affetti da dispepsia funzionale (50%).

L'incidenza dell'ulcera peptica (gastrica e duodenale) è associata al tasso di infezione da *Helicobacter pylori* (Hp), all'invecchiamento della popolazione e all'uso degli antinfiammatori non steroidei (FANS).

In generale, nel corso degli ultimi decenni si è assistito a una costante riduzione dei tassi di incidenza. Non esistono, in proposito, dati che possano chiarire se tale decremento sia dovuto alla terapia eradicante per Hp, che riduce le recidive dell'ulcera non complicata, oppure al diffuso impiego dei PPI. Tuttavia, gli studi più recenti sottolineano l'efficacia dei PPI sia nell'alleviare la sintomatologia gastrointestinale in pazienti con infezione da Hp, sia nella prevenzione delle gastropatie da FANS.

Razionale

I PPI hanno caratteristiche farmacocinetiche diverse, e ciò si traduce in una differenza nel tempo di insorgenza dell'effetto antisecretorio e nell'entità dell'inibizione della pompa protonica nelle prime ore di terapia, ma non determina una differenza di efficacia nelle condizioni cliniche in cui, in base alle note dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) 1 e 48, è previsto il loro impiego. Le note AIFA indicano l'uso di tali farmaci per un periodo non inferiore a 4 settimane nelle seguenti condizioni:

- ulcera duodenale o gastrica Hp-positiva, in associazione per la prima o le prime due settimane con farmaci eradicanti l'infezione;
- ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa (primo episodio e recidivante);
- MRGE con o senza esofagite (primo episodio e recidivante);

- sindrome di Zollinger-Ellison (durata di trattamento prolungata).

Viene inoltre indicato il trattamento con PPI anche per la prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore in pazienti in trattamento cronico con FANS o in terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico (ASA) a basse dosi, purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio:

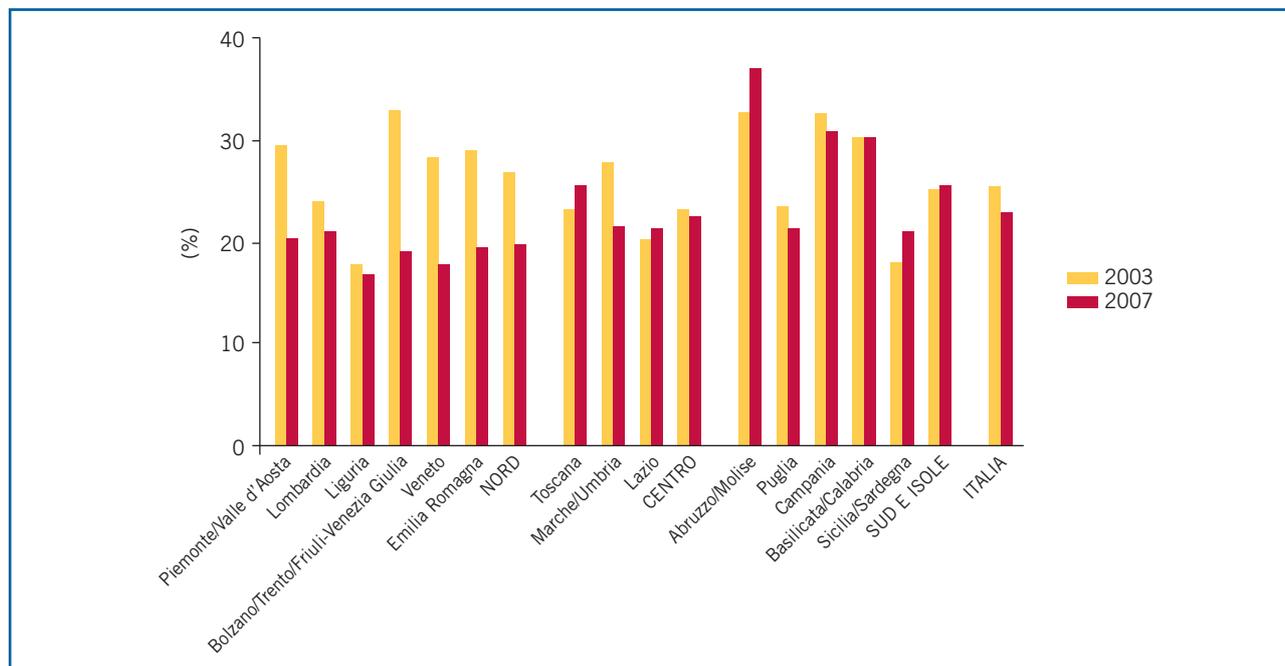
- storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante;
- terapia con anticoagulanti o cortisonici;
- età > 75 anni.

Indicatori di appropriatezza

1. Pazienti in trattamento con PPI per un periodo inferiore ai 28 giorni (espresso in Daily Defined Dose, DDD) [numeratore], sul totale dei soggetti con almeno una prescrizione di PPI nel corso del 2007 per le seguenti indicazioni cliniche: ulcera peptica gastroduodenale (ICD-9-CM: 531-4.x); MRGE (ICD-9-CM: 530.x); sindrome di Zollinger-Ellison (ICD-9-CM: 251.5) [denominatore].
2. Uso di PPI [numeratore], sul totale dei soggetti trattati cronicamente con FANS e/o ASA (> 90 giorni nell'anno di osservazione → 90 DDD di FANS), e/o con uno o più fattori di rischio gastrointestinale, quali età > 75 anni; diagnosi nell'anno precedente l'osservazione di ulcera peptica gastroduodenale, MRGE, altre condizioni gastrointestinali (ICD-9-CM: 535-7.x), sindrome di Zollinger-Ellison; uso di anticoagulanti orali e/o uso di corticosteroidi sistemici (almeno due prescrizioni) nell'anno di osservazione [denominatori].

Indicatore 1. In Italia la percentuale di pazienti con esposizione al trattamento con PPI per un periodo inferiore a 28 giorni si attesta nel 2007 al 22,9%, dato sensibilmente migliore di quanto rilevato nel corso del 2003 (25,7%) (Fig. 1). Per questo indicatore, il Nord mostra un migliore profilo di appropriatezza, con la minore proporzione di soggetti trattati per periodi inadeguati (19,7%); viceversa, nel Sud il 25,6% dei pazienti trattati con PPI ha ricevuto un periodo di esposizione teoricamente insufficiente alla remissione della sintomatologia e non si è registrato alcun miglioramento nel comportamento prescrittivo nel corso degli ultimi 5 anni. L'analisi della variabilità regionale mostra il migliore profilo di appropriatezza in Liguria (16,8%) e il profilo peggiore in Abruzzo/Molise (37,1%). La prevalenza d'uso di PPI nella popolazione generale si attesta al 12,1%, con un aumento medio annuo del 9,5% rilevato negli ultimi 5 anni. Questo dato nazionale è simile nelle varie regioni, con una lieve prevalenza in quelle del Sud.

Indicatore 2. Nei pazienti in trattamento cronico con FANS la proporzione di pazienti trattati aumenta significativamente (39,1%), con un incremento del 12,1% negli ultimi 5 anni (Tab. 3). Tale dato è ancora più rilevante nei pazienti trattati con FANS, in presenza di uno o più fattori di rischio di sanguinamento gastrointestinale

Figura 1 Percentuale di pazienti esposti ai PPI per un periodo inferiore a 28 giorni (indicatore 1)**Tabella 3** Prevalenza d'uso dei PPI nei pazienti esposti cronicamente ai FANS con o senza fattori di rischio gastrointestinale (indicatore 2)

	Fattori di rischio di sanguinamento gastrointestinale					
	Popolazione in studio (N = 644.108)		Uso cronico di FANS (N = 59.267)		Uso cronico di FANS + uno o più fattori di rischio* (N = 44.203)	
	(%) 2007	Δ (%)** 2007-2003	(%) 2007	Δ (%)** 2007-2003	(%) 2007	Δ (%)** 2007-2003
Piemonte/Valle d'Aosta	10,5	+9,5	34,1	+10,3	39,8	+9,9
Lombardia	11,5	+10,2	37,5	+10,8	45,0	+10,9
Liguria	10,5	+4,3	34,8	+10,7	41,2	+11,3
Bolzano/Trento/Friuli-Venezia Giulia	10,8	+12,4	35,2	+13,0	40,8	+12,7
Veneto	10,9	+10,3	38,8	+15,1	44,7	+15,1
Emilia Romagna	12,6	+9,3	33,3	+10,8	39,7	+10,9
Nord	11,3	+9,8	36,0	+11,6	42,5	+11,7
Toscana	10,1	+16,4	31,1	+18,9	36,0	+19,8
Marche/Umbria	12,0	+13,7	35,3	+16,8	40,1	+16,1
Lazio	13,0	+7,1	46,0	+9,6	52,1	+10,3
Centro	11,8	+11,1	38,3	+13,4	43,9	+13,7
Abruzzo/Molise	10,3	+2,4	32,5	+10,4	39,1	+10,0
Puglia	14,2	+12,0	48,5	+15,4	52,6	+15,3
Campania	12,1	+6,5	39,1	+10,8	43,3	+11,0
Basilicata/Calabria	13,4	+5,8	38,8	+8,0	44,7	+9,0
Sicilia/Sardegna	14,4	+10,0	49,2	+12,1	54,1	+12,5
Sud e Isole	13,3	+8,4	43,4	+11,9	48,2	+12,1
Italia	12,1	+9,5	39,1	+12,1	45,0	+12,2

* 1) Età > 75 anni; 2) pregressa diagnosi di ulcera peptica gastroduodenale, malattia da reflusso gastroesofageo, altre condizioni gastrointestinali, sindrome di Zollinger-Ellison; 3) uso di anticoagulanti orali e/o di corticosteroidi sistemici.
** Indice medio di variazione annua (CAGR).

Figura 2 Trend temporale del consumo di PPI

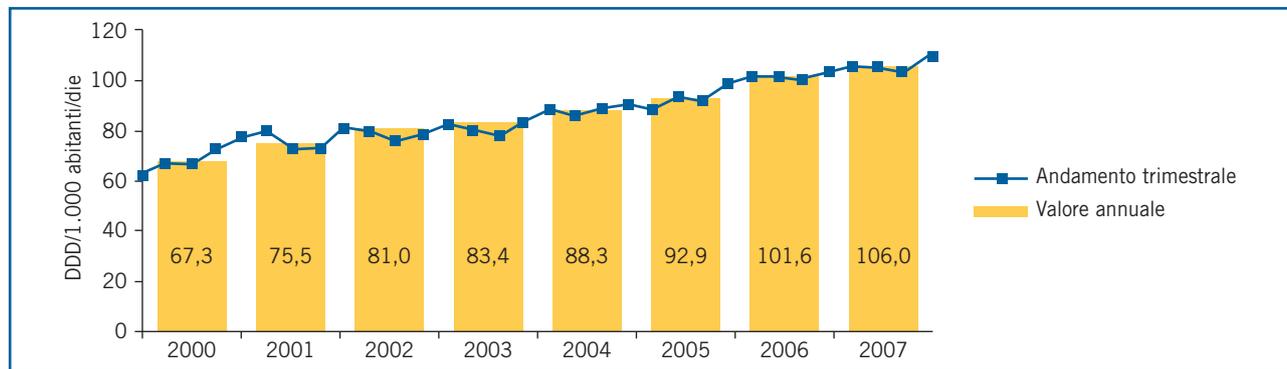
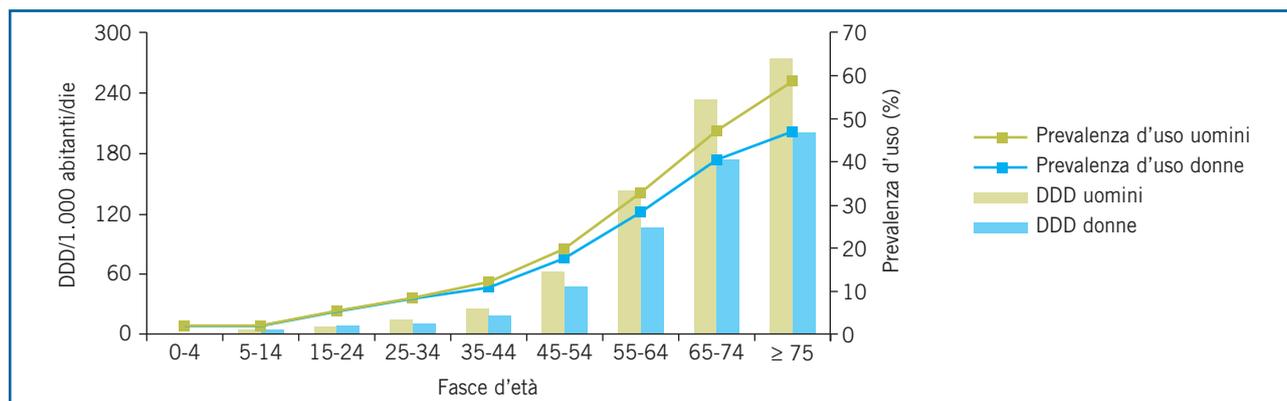


Figura 3 Consumo e prevalenza d'uso dei PPI in funzione della fascia d'età e del sesso dei pazienti



(45,0%), sebbene occorra osservare che oltre il 50% di tali pazienti non riceve alcuna terapia preventiva.

Trend del consumo di farmaci appartenenti alla classe ATC1 A (gastrointestinale e metabolismo) dal 2000 al 2007

Nell'ambito dei farmaci per l'apparato gastrointestinale e il metabolismo, gli inibitori di pompa protonica costituiscono circa il 35% delle DDD e circa il 51% della spesa territoriale SSN. Anche nel 2007 la loro prescrizione è aumentata (+10,2%), ma la diminuzione del 13,3% dei prezzi e un effetto mix negativo (-15,5%) (fenomeni entrambi dovuti alla perdita del brevetto da parte del lansoprazolo nel 2006) hanno determinato una diminuzione della spesa del 19,3%. Tutti i principi attivi di questo sottogruppo, tranne il rabeprazolo, compaiono tra i primi 30 per spesa territoriale SSN.

Nel 2007 continua ad aumentare la prescrizione di lansoprazolo (136,1% della prescrizione e 89,6% della spesa), che per la prima volta va a occupare il secondo posto nell'elenco dei 30 principi attivi a maggior spesa SSN e il primo tra i PPI (285 milioni di euro), sostituendosi all'omeprazolo (197 milioni di euro spesi nel 2007 vs 363 nel 2006). Il lansoprazolo è il farmaco equivalente a maggior spesa nel 2007.

Diminuisce invece la prescrizione territoriale di tutti gli altri PPI, da un minimo del -11,9% (pantoprazolo) a un massimo del -37,5% (omeprazolo), anche se i PPI riman-

gono comunque i farmaci per i quali il SSN impiega le sue maggiori risorse.

Anche a livello di strutture pubbliche il farmaco dell'apparato gastrointestinale e metabolismo a maggior prescrizione è il lansoprazolo (12,3% delle DDD).

L'andamento della prescrizione dei PPI, in termini di DDD, è in costante aumento dal 2000 a oggi (da 8,5 a 37 DDD/1.000 abitanti/die) e ciò si spiega verosimilmente con l'ampio uso cronico nell'esofagite da reflusso e con il sempre più frequente ricorso alla gastroprotezione (Figg. 2 e 3).

Prevenzione cardiovascolare: a confronto i dati delle tre survey EUROASPIRE in otto Stati europei

Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. **Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries** Lancet 2009;373(9667):929-40.

Introduzione

Le malattie cardiovascolari (CVD) sono le principali responsabili di disabilità; contribuiscono perciò sostanzialmente all'aumento dei costi sanitari e rappresentano la causa di morte più comune nella maggior parte dei Paesi europei. Il trattamento dei pazienti con malattie coronari-

che (CHD) dovrebbe avere lo scopo di ridurre il rischio di ulteriori eventi aterosclerotici, migliorare la qualità di vita e allungare la sopravvivenza. La gestione dei pazienti con CHD, o altri tipi di patologie aterosclerotiche e cardiovascolari, costituiva una priorità delle linee guida delle Joint European Societies sulla prevenzione cardiovascolare nella pratica clinica dal 1994 al 2007. Oltre a queste indicazioni, rimangono alla base della cardiologia preventiva le raccomandazioni sul controllo dello stile di vita: smettere di fumare, fare scelte alimentari salutari e praticare attività fisica. Sta diventando sempre più certa l'evidenza riguardo all'efficacia della prevenzione delle CVD e dei programmi di riabilitazione che focalizzano l'attenzione sullo stile di vita, ma, a oggi, meno di un terzo dei pazienti in Europa può avere accesso a tali programmi. Il primo e il secondo studio EUROASPIRE mostravano alti tassi di fattori cardiovascolari modificabili nei pazienti con CHD. Il terzo studio EUROASPIRE è stato effettuato nel 2006 e nel 2007 in 22 Paesi, per valutare se la cardiologia preventiva fosse migliorata e se le raccomandazioni delle Joint European Societies sulla prevenzione delle malattie coronariche fossero messe in atto nella pratica clinica.

Metodi

EUROASPIRE I, II, e III sono stati disegnati come studi trasversali e hanno coinvolto le stesse aree geografiche e strutture ospedaliere nella Repubblica Ceca, in Finlandia, Francia, Germania, Ungheria, Italia, Olanda e Slovenia. I pazienti (uomini e donne di età ≤ 70 anni) venivano identificati a seguito di bypass coronarico o interven-

to coronarico percutaneo, o dopo ricovero ospedaliero per infarto miocardico acuto o ischemia, e intervistati a distanza di 6 mesi.

Risultati e discussione

I risultati dello studio EUROASPIRE dovrebbero essere oggetto di interesse per tutti i responsabili delle politiche sanitarie, per i medici e per gli altri professionisti sanitari che si occupano della cura del paziente con malattie coronariche, negli ospedali e nelle comunità.

I pazienti analizzati erano 3.180 nel primo studio, 2.975 nel secondo e 2.392 nel terzo. La percentuale di pazienti fumatori è rimasta pressoché la stessa (20,3% in EUROASPIRE I; 21,2% nel II e 18,2% nel III; valore di p tra tutti gli studi = 0,64), ma la percentuale di donne fumatrici con meno di 50 anni è aumentata. La frequenza dell'obesità (indice di massa corporea ≥ 30 kg/m²) è aumentata dal 25,0% di EUROASPIRE I al 32,6% del II e al 38,0% del III ($p = 0,0006$). La percentuale di pazienti con aumento della pressione arteriosa ($\geq 140/90$ mmHg nei pazienti non diabetici o $\geq 130/80$ mmHg in quelli diabetici) è risultata simile (58,1% in EUROASPIRE I; 58,3% nel II e 60,9% nel III; $p = 0,49$), mentre la percentuale di pazienti con elevati valori di colesterolo totale ($\geq 4,5$ mmol/L; 174 mg/dL) si è ridotta dal 94,5% di EUROASPIRE I al 76,7% del II e al 46,2% del III ($p < 0,0001$). La prevalenza del diabete è aumentata dal 17,4% al 20,1% e al 28,0% ($p = 0,004$).

Il confronto fra i tre studi EUROASPIRE (Tab. 1) mostra una continua distanza tra ciò che viene stabilito nelle li-

Tabella 1 Confronto fra i tre studi EUROASPIRE

	EUROASPIRE II vs EUROASPIRE I		EUROASPIRE III vs EUROASPIRE II		EUROASPIRE III vs EUROASPIRE I	
	Differenza (IC 95%)	p	Differenza (IC 95%)	p	Differenza (IC 95%)	p
Fattori di rischio						
• Fumo	0,4% (-3,3;4,0)	0,83	-1,6% (-5,3;2,2)	0,37	-1,2% (-5,0;2,5)	0,48
• Sovrappeso e obesità	2,7% (-1,1;6,6)	0,15	2,4% (-1,6;6,4)	0,22	5,1% (1,1;9,1)	0,02
• Obesità	7,5% (2,2;12,9)	0,009	5,5% (-0,1;11,1)	0,051	13,1% (7,6;18,6)	0,0002
• Aumento della pressione	-0,1% (-6,4;6,4)	0,99	3,4% (-3,2;9,9)	0,30	3,4% (-3,2;9,9)	0,30
• Aumento della colesterolemia	-18,7% (-24,9;-12,6)	< 0,0001	-32,4% (-39,0;-25,9)	< 0,0001	-51,2% (-57,6;-44,8)	< 0,0001
• Diabete mellito riportato	2,9% (-1,8;7,6)	0,21	6,4% (1,4;11,4)	0,02	9,3% (4,4;14,2)	0,001
Controllo terapeutico della pressione arteriosa						
• Nessun trattamento antipertensivo	2,2% (-9,8;14,2)	0,67	8,1% (-10,3;26,5)	0,32	10,3% (-7,5;28,1)	0,21
• Trattamento antipertensivo	0,1% (-7,0;7,2)	0,98	-3,2% (-10,4;4,0)	0,36	-3,1% (-10,3;4,1)	0,37
• Tutti i pazienti	0,1% (-6,4;6,4)	0,99	-3,4% (-9,9;3,2)	0,30	-3,4% (-9,9;3,2)	0,30
I dati sono espressi in differenze percentuali e intervallo di confidenza (IC) al 95% aggiustati per differenze nella distribuzione per età e categoria diagnostica.						

Segue

Tabella 1 Continua

	EUROASPIRE II vs EUROASPIRE I		EUROASPIRE III vs EUROASPIRE II		EUROASPIRE III vs EUROASPIRE I	
	Differenza (IC 95%)	p	Differenza (IC 95%)	p	Differenza (IC 95%)	p
Controllo terapeutico del colesterolo						
• Nessun trattamento ipolipemizzante	10,3% (7,1;13,6)	< 0,0001	13,9% (7,4;20,5)	< 0,0001	24,3% (18,0;30,5)	< 0,0001
• Trattamento ipolipemizzante	21,5% (14,3;28,7)	< 0,0001	30,1% (22,8;37,4)	< 0,0001	51,6% (44,4;58,8)	< 0,0001
• Tutti i pazienti	18,7% (12,6;24,9)	< 0,0001	32,4% (25,9;39,0)	< 0,0001	51,2% (44,8;57,6)	< 0,0001
Farmaci cardioprotettivi						
• Trattamento antiplastrinico	1,6% (-1,5;4,8)	0,29	7,1% (4,0;10,2)	0,0002	8,7% (5,6;11,8)	< 0,0001
• Beta-bloccanti	12,6% (6,0;19,2)	0,001	15,1% (8,5;21,6)	0,0002	27,7% (21,1;34,3)	< 0,0001
• ACE-inibitori e ARB	17,7% (13,0;22,4)	< 0,0001	25,1% (20,3;29,9)	< 0,0001	42,8% (38,1;47,6)	< 0,0001
• Bloccanti dei canali del calcio	-10,4% (-16,9;-3,9)	0,004	-0,7% (-7,2;5,9)	0,83	-11,1% (-17,7;-4,5)	0,003
• Diuretici	3,5% (-3,5;10,4)	0,30	9,1% (2,0;16,2)	0,02	12,6% (5,5;19,7)	0,002
• Farmaci antipertensivi	6,1% (2,9;9,2)	0,001	5,5% (2,4;8,5)	0,002	11,6% (8,5;14,7)	< 0,0001
• Farmaci ipolipemizzanti	30,7% (26,1;35,2)	< 0,0001	23,7% (19,2;28,1)	< 0,0001	54,3% (49,9;58,8)	< 0,0001
• Statine	39,8% (32,1;47,5)	< 0,0001	28,1% (20,4;35,8)	< 0,0001	67,8% (60,2;75,5)	< 0,0001
• Anticoagulanti	0,3% (-2,3;2,8)	0,83	-0,9% (-3,5;1,8)	0,48	-0,6% (-3,2;2,0)	0,62

Legenda: ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; ARB = bloccanti del recettore dell'angiotensina.

nee guida per la prevenzione delle malattie cardiovascolari e l'attuazione nella pratica clinica.

Dai tre studi effettuati non è risultato alcun miglioramento nel controllo della pressione arteriosa, a dispetto di un'ampia crescita delle prescrizioni di tutte le classi di farmaci antipertensivi (Tab 2). Questo potrebbe essere avvenuto a causa della proporzione crescente dei pazienti obesi e in sovrappeso, della prescrizione di farmaci basso-dosati, di titolazioni inadeguate e della scarsa aderenza del paziente alla terapia.

I partecipanti sono stati visitati dal personale dello studio, con il quale non avevano familiarità, quindi le misurazioni della pressione arteriosa potrebbero essere risultate più alte rispetto ai livelli abituali, come indica il confronto con le misurazioni effettuate in casa o con il monitoraggio continuo. Tuttavia ciò non inficia la validità dei confronti nel tempo. Le linee guida del 2007 delle Joint European Societies per la prevenzione delle malattie cardiovascolari raccomandavano, laddove possibile, target di pressione arteriosa < 130/80 mmHg nei pazienti con malattie cardiovascolari evidenti o con diabete. I risultati di EUROASPIRE III mostrano che 3 pazienti su 5 in Europa non sono a target.

Sebbene non siano emerse evidenze dai trial randomizzati controllati sul trattamento antipertensivo nei pazienti con bypass coronarico, angioplastica o ischemia, due

classi di agenti antipertensivi (betabloccanti e ACE-inibitori) hanno dimostrato un ruolo protettivo in prevenzione secondaria nei pazienti con infarto miocardico. Quindi il trattamento della pressione alta nei pazienti con CHD accertata dovrebbe aderire alle stesse linee guida della prevenzione primaria, ma la riduzione della pressione dovrebbe avvenire in modo più cauto. Sebbene i target ideali di pressione arteriosa possano essere difficili da raggiungere, uno stile di vita corretto e una gestione terapeutica appropriata potrebbero aiutare a raggiungere i limiti raccomandati.

Al contrario di quanto osservato per il controllo della pressione arteriosa, il controllo dei livelli di lipidi nel sangue è migliorato sostanzialmente nei tre studi, probabilmente in conseguenza dell'aumentato utilizzo delle statine (Tab. 3). Review sistematiche e metanalisi mostrano che la riduzione del colesterolo totale e delle LDL con le statine è associato alla diminuzione marcata dei tassi di eventi cardiovascolari fatali e non fatali. A oggi, il target di colesterolemia di 4,5 mmol/L (174 mg/dL), fissato nel 2003 dalle linee guida delle Joint European Societies, è stato raggiunto da oltre la metà di tutti i pazienti. Inoltre, è migliorato il controllo terapeutico nei pazienti in terapia con farmaci ipolipemizzanti. Nel 2007, le Joint European Societies hanno abbassato i target del colesterolo totale a 4,0 mmol/L (154 mg/dL), ove possibile.

Un buon controllo glicemico è stato indicato per prevenire le complicazioni microvascolari in entrambi i tipi di diabete, 1 e 2; un trattamento adeguato messo in atto subito dopo la diagnosi della patologia riduce il rischio di malattie cardiovascolari.

Dai tre studi EUROASPIRE risultava aumentato il diabete autoriportato; ciò riflette un incremento nella prevalenza dell'obesità. Desti particolare preoccupazione l'aumento dell'occorrenza di diabete non rilevato, a causa dell'importanza del riconoscimento e della gestione di questa malattia nel contesto delle CHD. L'aumento nel

tempo del diabete non diagnosticato potrebbe in parte essere spiegato con le modificazioni nella metodologia di misurazione del glucosio, ma la direzione del cambiamento è coerente con quanto osservato per la patologia autoriportata.

I sistemi sanitari europei sono fortemente caratterizzati da cure acute, tecnologie mediche, device e trattamenti farmacologici; lo stile di vita è invece considerato un argomento privato. Tutti i pazienti con CHD dovrebbero beneficiare dell'accesso a programmi comprensivi di prevenzione cardiovascolare preventiva e riabilitazione.

Tabella 2 Pazienti sotto controllo terapeutico per la pressione arteriosa* al momento dell'indagine, suddivisi per survey, Paese, sesso e categoria diagnostica

	Nessun trattamento antipertensivo**			In trattamento antipertensivo		
	EUROASPIRE I	EUROASPIRE II	EUROASPIRE III	EUROASPIRE I	EUROASPIRE II	EUROASPIRE III
Paese						
• Repubblica Ceca	21/49 (42,9%)	23/40 (57,5%)	6/9 (66,7%)	97/282 (34,4%)	174/369 (47,2%)	118/392 (30,1%)
• Finlandia	29/54 (53,7%)	13/23 (56,5%)	0/2 (0,0%)	141/361 (39,1%)	141/325 (43,4%)	48/165 (29,1%)
• Francia	24/44 (54,5%)	22/34 (64,7%)	1/5 (20,0%)	168/351 (47,9%)	121/330 (36,7%)	115/261 (44,1%)
• Germania	29/77 (37,7%)	19/46 (41,3%)	12/26 (46,2%)	125/315 (39,7%)	103/354 (29,1%)	192/425 (45,2%)
• Ungheria	12/39 (30,8%)	4/11 (36,4%)	7/11 (63,6%)	168/382 (44,0%)	208/378 (55,0%)	163/370 (44,1%)
• Italia	23/42 (54,8%)	6/15 (40,0%)	6/8 (75,0%)	157/383 (41,0%)	111/243 (45,7%)	101/290 (34,8%)
• Paesi Bassi	50/112 (44,6%)	33/79 (41,8%)	6/10 (60,0%)	119/275 (43,3%)	120/276 (43,5%)	61/173 (35,3%)
• Slovenia	41/75 (54,7%)	12/31 (38,7%)	2/3 (66,7%)	127/337 (37,7%)	129/415 (31,1%)	91/220 (41,4%)
Diagnosi						
• CABG	53/112 (47,3%)	31/73 (42,5%)	3/9 (33,3%)	264/701 (37,7%)	269/664 (40,5%)	248/662 (37,5%)
• PTCA	45/103 (43,7%)	35/72 (48,6%)	27/48 (56,3%)	335/712 (47,1%)	330/753 (43,8%)	466/1131 (41,2%)
• IMA	54/106 (50,9%)	28/44 (63,6%)	3/5 (60,0%)	300/716 (41,9%)	312/732 (42,6%)	99/229 (43,2%)
• Ischemia	77/171 (45,0%)	38/90 (42,2%)	7/12 (58,3%)	203/557 (36,4%)	196/541 (36,2%)	76/274 (27,7%)
Sesso						
• Uomini	182/393 (46,3%)	104/219 (47,5%)	32/62 (51,6%)	861/1.995 (43,2%)	849/2.004 (42,4%)	693/1.761 (39,4%)
• Donne	47/99 (47,5%)	28/60 (46,7%)	8/12 (66,7%)	241/691 (34,9%)	258/686 (37,6%)	196/535 (36,6%)
Totale***	229/492 (46,5%)	132/279 (47,3%)	40/74 (54,1%)	1.102/2.686 (41,0%)	1.107/2.690 (41,2%)	889/2.296 (38,7%)

I dati sono espressi in n/N (%).

* Definita come pressione sistolica arteriosa < 140 mmHg e pressione diastolica < 90 mmHg per i pazienti senza diabete (inferiori rispetto a 130/80 mmHg per i pazienti diabetici).

** Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, bloccanti del recettore dell'angiotensina, bloccanti dei canali del calcio, diuretici, beta-bloccanti.

*** Confronto di tutti gli studi: non in trattamento per la pressione arteriosa p = 0,42; in trattamento per la pressione arteriosa p < 0,57; tutti i pazienti p = 0,49 (aggiustato per differenze nella distribuzione per età e categoria diagnostica).

Legenda: CABG = bypass aorto-coronarico; PTCA = angioplastica coronarica transluminale percutanea; IMA = infarto miocardico acuto.

Tabella 3 Pazienti sotto controllo terapeutico per il colesterolo* al momento dell'indagine suddivisi per survey, Paese, sesso e categoria diagnostica

	Nessun trattamento ipolipemizzante**			In trattamento ipolipemizzante		
	EUROASPIRE I	EUROASPIRE II	EUROASPIRE III	EUROASPIRE I	EUROASPIRE II	EUROASPIRE III
Paese						
• Repubblica Ceca	13/205 (6,3%)	16/172 (9,3%)	10/37 (27,0%)	4/87 (4,6%)	40/231 (17,3%)	187/335 (55,8%)
• Finlandia	15/253 (5,9%)	23/124 (18,5%)	2/4 (50,0%)	11/161 (6,8%)	102/221 (46,2%)	77/106 (72,6%)
• Francia	10/225 (4,4%)	16/113 (14,2%)	5/22 (22,7%)	23/162 (14,2%)	58/248 (23,4%)	151/242 (62,4%)
• Germania	9/248 (3,6%)	10/123 (8,1%)	17/59 (28,8%)	13/135 (9,6%)	54/263 (20,5%)	207/383 (54,0%)
• Ungheria	3/149 (2,0%)	32/169 (18,9%)	16/76 (21,1%)	2/42 (4,8%)	59/188 (31,4%)	148/304 (48,7%)
• Italia	5/124 (4,0%)	14/64 (21,9%)	8/27 (29,6%)	0/37 (0,0%)	32/103 (31,1%)	141/265 (53,2%)
• Paesi Bassi	0/107 (0,0%)	10/83 (12,0%)	6/14 (42,9%)	5/63 (7,9%)	106/265 (40,0%)	115/167 (68,9%)
• Slovenia	8/278 (2,9%)	21/171 (12,3%)	7/19 (36,8%)	10/123 (8,1%)	50/227 (22,0%)	120/199 (60,3%)
Diagnosi						
• CABG	11/381 (2,9%)	35/228 (15,4%)	19/62 (30,6%)	21/246 (8,5%)	146/473 (30,9%)	328/571 (57,4%)
• PTCA	10/333 (3,0%)	36/226 (15,9%)	35/121 (28,9%)	27/274 (9,9%)	152/538 (28,3%)	577/1.007 (57,3%)
• IMA	23/445 (5,2%)	40/256 (15,6%)	7/22 (31,8%)	15/200 (7,5%)	145/460 (31,5%)	117/197 (59,4%)
• Ischemia	19/430 (4,4%)	31/309 (10,0%)	10/53 (18,9%)	5/90 (5,6%)	58/275 (21,1%)	124/226 (54,9%)
Sesso						
• Uomini	53/1.182 (4,5%)	112/740 (15,1%)	58/195 (29,7%)	55/612 (9,0%)	412/1.338 (30,8%)	927/1.541 (60,2%)
• Donne	10/407 (2,5%)	30/279 (10,8%)	13/63 (20,6%)	13/198 (6,6%)	89/408 (21,8%)	219/460 (47,6%)
Totale***	63/1.589 (4,0%)	142/1.019 (13,9%)	71/258 (27,5%)	68/810 (8,4%)	501/1.746 (28,7%)	1.146/2.001 (57,3%)

I dati sono espressi in n/N (%).

* Definito come concentrazione di colesterolo totale < 4,5 mmol/L.

** Statine, fibrati, resine, acido nicotinico e suoi derivati, inibitori dell'assorbimento del colesterolo.

*** Confronto fra tutti gli studi: non in trattamento ipolipemizzante $p < 0,0001$; in trattamento ipolipemizzante $p < 0,0001$; tutti i pazienti $p < 0,0001$ (aggiustati per differenze nella distribuzione per età e categoria diagnostica).

Legenda: CABG = bypass aorto-coronarico; PTCA = angioplastica coronarica transluminale percutanea; IMA = infarto miocardico acuto.